

- FACULTE DE MEDECINE DE PARIS -

Année 1959

T H E S E

591^{N°}

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

JULLIEN Pierre Marie Joseph Michel
né le 11 novembre 1932 à Barenton (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 1959

LA LEUCOSE LYMPHOIDE SPONTANEE DES SOURIS

(QUELQUES FACTEURS ETIOLOGIQUES)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

Page 17
1891-1892
1891-1892

Année 1959

T H E S E

N°

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

JULLIEN Pierre Marie Joseph Michel
né le 11 novembre 1932 à Barenton (Manche)

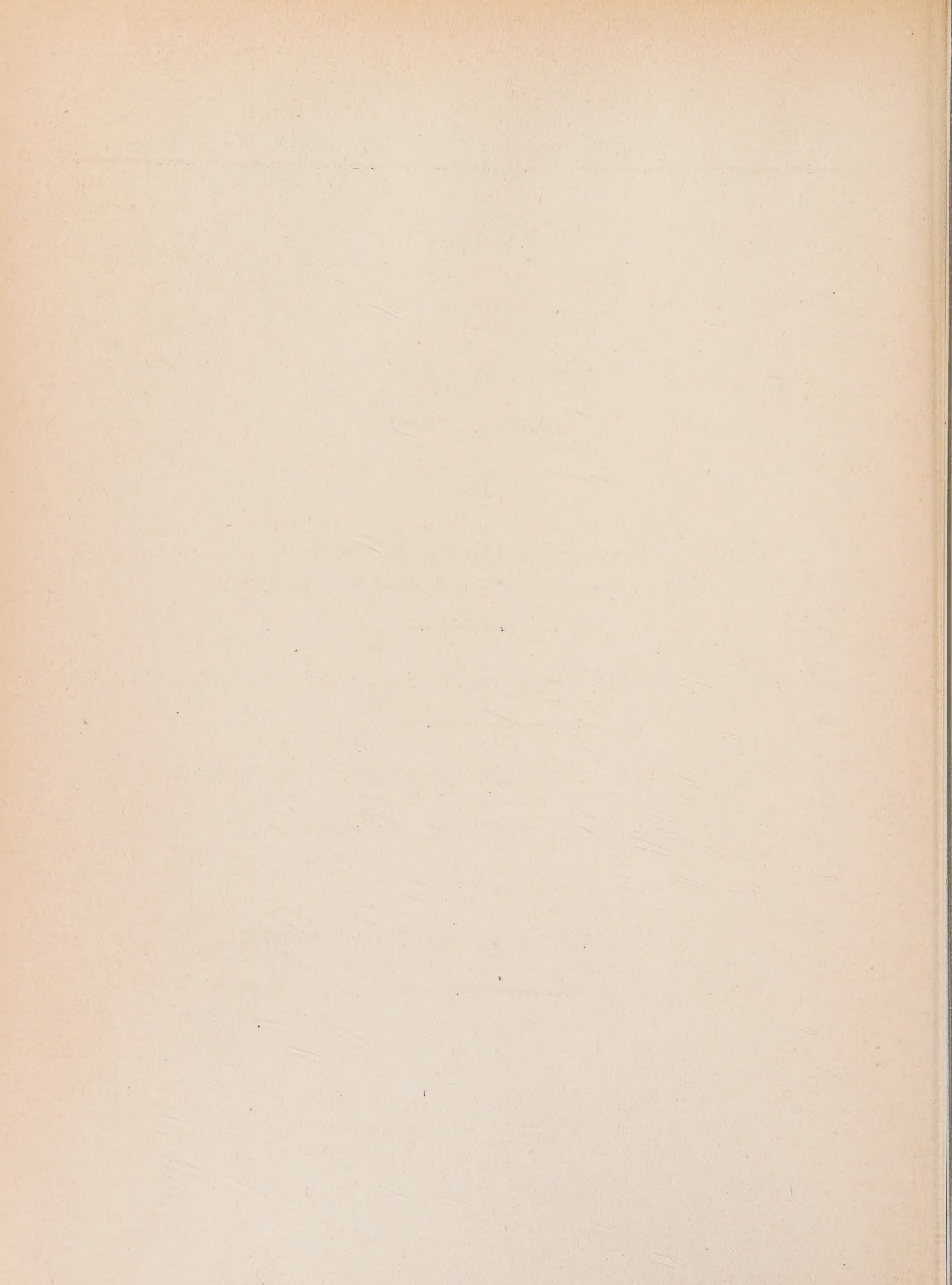
Présentée et soutenue publiquement le 1959

LA LEUCOSE LYMPHOIDE SPONTANEE DES SOURIS

(QUELQUES FACTEURS ETIOLOGIQUES)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur





FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SOULIÉ (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	N . . .
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N . . .
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...	
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARGETON (D.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (G.) COUINAUD (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) VOURC'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	{ BOURLIÈRE (F.), m. conf.	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie médicale	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHEL (G.)
Carcinologie	{ DUPERRAT (B.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEGUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Electro-Radiologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		
Embryologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.) pr. s. ch.		
Hématologie	{ MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	CORNET (A.)		
Hydrologie	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Hygiène	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Maladies infectieuses	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine légale	{ ALBAHARY (C.) DAVID (M.)		
Médecine du travail	LHERMITTE (F.)		
Neuro-chirurgie	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Neurologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		
Obstétrique			
Ophtalmologie			

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		GERNÉA (P.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
	LECHAT (P.)		
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	DEJOURS (P.)		LAMOTTE (M.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (G.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique .	DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	HAGORNEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . . M. LENA (J.)
Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Au Docteur Raymond LATARJET

Directeur de l'Institut du Radium
de l'Université de Paris, et de
la Fondation Curie,

en témoignage de profonde gratitude
pour l'enseignement qu'il m'a dispensé
et l'aide matérielle qu'il m'a accordée.

Au Docteur Georges RUDALI

Maître de Recherches au Centre
National de la Recherche Scientifique,
Chef du Laboratoire de Génétique de
la Fondation Curie,

dont les travaux ont inspiré cette
thèse, et dont l'aide bienveillante
m'a permis de la mener à son terme.

I N T R O D U C T I O N

Les souris de laboratoires constituent le principal matériel dont nous disposons pour l'étude expérimentale des leucémies des mammifères. Les leucoses murines présentent de multiples aspects cytologiques selon la lignée leucocytaire touchée par le processus néoplasique (DUNN-16). La forme la plus fréquente, et de ce fait la mieux connue, est une leucose lymphoïde d'évolution subaigüe.

Il est difficile de déterminer jusqu'à quel point il est permis d'extrapoler aux leucémies humaines les notions fragmentaires qui ont pu être acquises sur la pathogénie et l'étiologie des leucoses murines. Sur le plan thérapeutique, des expériences réalisées avec des souris ont trouvé des applications en clinique. Les résultats d'études récentes, au cours desquelles la survie de souris leucémiques a pu être prolongée grâce à une irradiation par les rayons X, survie d'une greffe de cellules hématopoïétiques homologues, permettent d'espérer des progrès dans ce domaine primordial. (MATHE et BERNARD - 94,95).

Les recherches sur des leucémies murines ont pu se développer grâce à l'existence de lignées pures de souris. Les souris d'une même lignée, sélectionnées par des croisements entre frères et soeurs pendant plus de vingt générations successives, possèdent pratiquement la même constitution génétique. Dans certaines lignées un pourcentage élevé d'animaux développent spontanément des leucoses lymphoïdes. Il existe d'autres lignées dans lesquelles ces affections sont très rares, et d'autres encore dans lesquelles les leucoses peuvent être provoquées par les expositions aux rayons X ou par l'action de certaines subs-

tances chimiques. Une revue générale de ces leucémies expérimentales a été récemment publiée par DUPLAN (13).

Il a été possible de préciser quelques unes des conditions qui déterminent l'éclosion spontanée d'une leucose lymphoïde chez les souris. L'hérédité chromosomique joue un rôle extrêmement important, mais des facteurs intrinsèques (glandes endocrines, thymus) et des facteurs extrinsèques (lignée de la nourrice, alimentation, durée de vie) peuvent favoriser ou inhiber la leucémogénèse chez des animaux génétiquement prédisposés à mourir d'une leucémie lymphoïde spontanée.

C'est assez récemment que l'existence d'un agent leucémigène filtrable a pu être établie. Certains auteurs assimilent cet agent à un virus, et ont tendance à considérer que la constitution génétique, ainsi que les facteurs intrinsèques et extrinsèques, n'interviennent qu'en conditionnant la réceptivité et la sensibilité d'un organisme envers cet agent viral (50,51). Cette conception est cependant loin d'être unanimement admise et soulève quelques polémiques (79).

Cette thèse consistera en un exposé des principales expériences et des hypothèses de travail qui constituent le fondement de nos connaissances sur la pathogénie des leucoses murines spontanées. Ces bases expérimentales ont permis d'élaborer des hypothèses théoriques sur l'étiologie des leucémies et du cancer dont l'exposition et la discussion ne rentrent pas dans le cadre de ce travail.

On envisagera successivement :

- Les facteurs génétiques
- L'influence maternelle protectrice
- L'influence de certaines glandes endocrines
- Le rôle du thymus
- La transmission a-cellulaire des leucoses spontanées lymphoïdes

/...

- Les rapports étiologiques qui peuvent être envisagés entre ces leucémies lymphoïdes spontanées et d'autres variétés de leucémies murines.

Les termes de leucémies et de leucoses seront employés indifféremment. Le lymphosarcome localisé, qui est une néoplasie lymphoïde au cours de laquelle les modifications du sang circulant sont tardives ou inconstantes, sera mis sur le même plan que les leucémies lymphoïdes.

F A C T E U R S G E N E T I Q U E S

Le fait d'avoir pu créer des lignées pures de souris à haute incidence de leucose impliquait que la prédisposition leucémique était régie par des facteurs génétiques. SLYE (124) a conclu que cette prédisposition était transmise par un gène récessif, théorie que cet auteur a défendue pour toutes les hérédités cancéreuses. Cette assertion fut vivement controversée. Les lignées de SLYE furent perdues, et ses hypothèses ne purent jamais être confirmées par les études génétiques menées sur les lignées leucémiques actuellement répandues dans de nombreux laboratoires.

Seuls MERCIER et GOSSELIN, après SLYE, envisagèrent un facteur héréditaire du type récessif. Ils avaient sélectionné un élevage de souris dont 70,7 % des femelles et 34,8 % des mâles mouraient entre 5,5 et 13 mois de lymphosarcome thymique (100). Comme aucune tumeur thymique n'apparaissait parmi les hybrides F_1 issus d'un croisement entre un géniteur de cette lignée cancéreuse et un géniteur de lignée non leucémique, et que les lymphosarcomes réapparaissaient parmi les hybrides F_2 et F_3 , ils en déduisirent que la prédisposition envers la leucémie était transmise par un gène "o", appelé facteur philocongénique dominé par son allèle non cancéreux "O" (98,99). L'incidence des lymphosarcomes étant moitié moindre parmi les mâles que parmi les femelles, ils pensaient que ce gène était situé sur le chromosome sexuel "X", la prédisposition des mâles étant ainsi moitié moins forte que celle des femelles (99) ;



MERCIER (97) admit que cette hérédité cancéreuse n'était pas uniquement liée à un gène et proposa une hypothèse que l'on peut résumer ainsi :

Chez la Souris, la présence d'un locus philocongénique sur le chromosome "X" est un attribut d'espèce. Le cytoplasme des cellules germinales des souris de lignées cancéreuses possèderait la propriété d'élaborer des unités plasmiques philocongéniques. Ces unités pourraient passer sur les chromosomes "X". Chaque chromosome "X" fixerait une ou plusieurs unités plasmiques. Une cellule, dont le noyau aurait ainsi fixé deux unités plasmiques, véhiculerait une potentialité néoplasique.

Dans les lignées sans cancer, les chromosomes "X" ne fixeraient pas ces unités plasmiques bien que possédant le locus philocongénique, attribut de l'espèce. Ce couple plasmo-chromosomique, responsable du caractère "cancer" serait neutralisé par l'hérédité non cancéreuse chez les hybrides F_1 . Il ne se manifesterait qu'en F_2 à la suite des disjonctions survenant lors des croisements d'hybrides (environ 10 % de lymphosarcomes).

Cette hypothèse d'une infection des chromosomes par un agent étranger au noyau expliquant la prédisposition leucémique héréditaire sera reprise vingt ans plus tard dans ses grandes lignes. Mais l'élevage de MERCIER fut également perdu et aucun des résultats recueillis avec les lignées actuellement utilisées (C58, Ak et F) ne permet d'envisager une hérédité leucémigène récessive.

LIGNEE C58

Cette lignée fut sélectionnée par RITCHTER et Mac DOWELL (109). Plus de 80 % des souris meurent de leucoses lymphoïdes caractérisées par la constance et l'importance des atteintes ganglionnaires et spléniques, le thymus étant plus tardivement touché. La latence moyenne est environ de 12 mois. Selon MAC DOWELL et RICHTER (90) la fréquence des leucémies par-

mi les hybrides F_1 issus de croisements entre des souris C58 et des souris de la lignée STOLI est légèrement supérieur à 50 %. (La lignée STOLI est considérée comme une lignée non leucémique. Il n'existe pas en réalité de lignée totalement exempte de cette maladie). Des croisements de retour entre ces hybrides F_1 et des STOLI fournissent une population dont environ 25 % deviennent leucémiques.

LIGNEE Ak

Dans cette lignée créée par FURTH et collab. (28), 60 à 70 % des souris meurent de leucose lymphoïde caractérisée par la précocité des lésions thymiques. La latence moyenne varie de 8 à 10 mois. Il en existe de nombreuses sous-lignées dont la plus répandue est la sous-lignée AkR. COLE et FURTH (8) ont observé que 20 % environ des hybrides F_1 nés de croisements entre des géniteurs de lignées Ak et Rf (lignée non leucémique) meurent de leucémies. Le taux de leucose tombe à 2 % lors des croisements de retour de ces hybrides F_1 avec des parents Rf.

LIGNEE F

Parmi les souris de cette lignée sélectionnée par KIRSCHBAUM et collab. (63), 50 % meurent de leucémies lymphoïdes /...

* Il n'existe pas de schéma standard pour évaluer la prédisposition leucémique d'une lignée pure ou d'une population hybride. Beaucoup de chercheurs se basent sur le pourcentage de leucémiques estimé par rapport au nombre total d'animaux valables, et sur le délai d'apparition moyen de ces leucoses. Mais la mortalité par leucémie, ou du fait d'autres causes, ne réalise jamais une distribution gaussienne, et le nombre d'animaux valables est déterminé selon des critères différents dans chaque laboratoire. Il est donc hasardeux de comparer en valeur absolue les chiffres donnés par différents chercheurs.

ou myéloïdes. KIRSCHBAUM et STRONG (64) rapportent que 34 des 114 hybrides F_1 issus de croisements entre un parent F et un parent provenant d'une lignée non leucémique (CBA, C57Bl, et A) développèrent des leucoses. Sept des 19 animaux issus du croisement de retour d'hybrides F_1 (CBA x F) avec un géniteur CBA devinrent leucémiques.

Le seul fait qu'au cours de ces expériences le taux de leucémie parmi les hybrides F_1 , et leur descendance obtenue par des croisements de retour avec des souris de lignées non leucémiques, soit bien supérieur à celui rencontré parmi les souris de ces lignées non prédisposées exclut que l'hérédité leucémigène C58, Ak ou F soit récessive. Cependant nous ignorons combien de gènes sont impliqués dans cette transmission héréditaire.

MAC DOWELL et collab. (89) ont pu établir que l'hérédité leucémique C58 est supportée par plus d'un gène. Afin de déterminer le génotype de 50 mâles issus de croisements de retour entre des femelles STOLI et des mâles hybrides F_1 (STOLI x C58), ils étudièrent l'incidence leucémique parmi leur descendance. Chacun de ces mâles, croisé avec des femelles STOLI, engendra près de 50 descendants. Le pourcentage des leucémies, évalué séparément dans chacune de ces 50 familles, varia de façon régulière et unimodale de 0 à 43 %, avec une modalité dominante aux environs de 20 %. Si la prédisposition leucémique avait été transmise par un gène unique la ségrégation de ce gène lors du croisement de retour aurait automatiquement entraîné une distribution bimodale du taux des leucoses. La distribution monotone enregistrée indique que l'hypothèse d'un gène unique est à rejeter.

Bien qu'aucune étude de ce genre ne concerne la lignée Ak, on admet généralement comme COLE et FURTH (8) que l'hérédité leucémique Ak est également supportée par plusieurs gènes. Seul HOGREFFE (57) propose l'hypothèse d'un gène unique dominant. Il se base sur les résultats de croisements entre souris Ak et sou-

/...

ris B (sous-lignée C57B1 dans laquelle les leucoses spontanées sont rares). Il a relevé les incidences suivantes :

Ak : 63 % - B : 0 % - F₁ (Ak x B) : 43 %

F₂ (F₁ x F₁) : 37 %, avec distribution bimodale des leucémies

(F₁ x Ak) : 49 % - (F₁ x B) : 28 %

Ces résultats diffèrent nettement de ceux de COLE et FURTH. Des expériences de RUDALI (113), consistant en des croisements entre des souris Ak et des souris de plusieurs lignées non prédisposées, montrent une chute très importante (environ à 4 %) du taux de leucose parmi les souris issues de croisements de retour d'hybrides F₁ avec un géniteur de lignée non leucémique, qui ne s'explique pas par l'hypothèse d'un gène unique pleinement dominant.

Ces discordances peuvent signifier qu'il est artificiel de considérer deux groupes bien tranchés et homogènes : lignées leucémiques et lignées non leucémiques. Les très nombreuses lignées dans lesquelles les leucémies spontanées sont rares n'en possèdent sans doute pas pour autant les mêmes allèles responsables d'un mécanisme commun de résistance à cette affection. KIRSCHBAUM (62) a publié les résultats d'hybridations entre souris C58 et souris de diverses lignées. Il a enregistré les taux de leucose suivants :

F ₁ (C58xDBA/2)	F ₁ (C58xNH)	F ₁ (C58xC57B1)	F ₁ (C58xBALB)	F ₁ (C58xSTRONG A)
65 %	55 %	50 %	15 %	10 %

D'après KIRSCHBAUM (62)

RUDALI (113) note également que le taux de leucémies parmi les hybrides F₁ descendant d'un parent Ak varie en décrois-

/...

sant selon que le reproducteur non leucémique est de lignée C3H, C57Bl, XVII ou NLC. L'apport chromosomique de ces différentes lignées, qui possèdent en commun le caractère "faible incidence de leucoses spontanées" ne peut donc pas être considéré comme équivalent du point de vue de la leucémogénèse.

En outre on ignore si l'hérédité leucémigène de deux lignées à haute incidence leucémique, telles que Ak et C58 par exemple, est supportée par les mêmes gènes. L'étude comparative d'hybrides F₁, de mère Ak ou C58, et dont le père, choisi dans une lignée non leucémique, serait commun, permettrait peut-être de résoudre ce problème.

Il est donc extrêmement délicat de généraliser les conclusions que l'on peut tirer de l'étude d'un type particulier de croisements (lignée leucémique x lignée non leucémique), et d'en extrapoler les principes régissant l'hérédité leucémique dans l'espèce murine. De plus, l'expression de cette prédisposition héréditaire peut être modifiée par une influence maternelle non chromosomique. Il s'agit de l'Influence Maternelle Protectrice.

R E S U M E

La prédisposition héréditaire déterminant l'apparition des leucoses lymphoïdes spontanées dans certaines lignées pures de souris n'est pas récessive et semble être transmise par plusieurs gènes.

Cependant l'ignorance dans laquelle nous nous trouvons du nombre de gènes impliqués dans cette transmission ne permet pas d'établir des règles générales régissant l'hérédité leucémique.

INFLUENCE MATERNELLE PROTECTRICE
NON CHROMOSOMIQUE

L'existence d'un facteur maternel non chromosomique influençant l'apparition des leucoses lymphoïdes spontanées chez les souris fut soupçonnée en 1935 par MAC DOWELL et RICHTER (90). Ils avaient croisé des animaux des lignées C58 et STOLI de manière à obtenir des hybrides réciproques. Ces hybrides réciproques F₁, qu'ils soient nés d'une mère C58 fécondée par un mâle STOLI, ou d'une femelle STOLI croisée avec un mâle C58, possèdent la même constitution génétique : moitié apport chromosomique C58, moitié apport STOLI. Cependant 61,9 % des hybrides de mère C58 moururent de leucémie, et 42,5 % seulement de leurs réciproques. Cette différence étant également répartie entre les mâles et les femelles considérés séparément, elle ne pouvait pas être attribuée à un facteur génétique lié au sexe. MAC DOWELL et RICHTER (90) supposèrent l'intervention d'une influence maternelle non chromosomique, sans pouvoir préciser le sens dans lequel elle s'exerçait.

COLE et FURTH (8) confirmèrent ce phénomène : des hybrides F₁ de mère Ak présentèrent plus de leucémies (21,9 %) que leurs réciproques de mère Rf (11,6 %). La différence portait ici essentiellement sur les mâles. Mais le taux de leucoses de la descendance F₂ et F₃ de ces hybrides réciproques redevenant égal, il était encore assez difficile de voir là un phénomène chromosomique lié au sexe. BARNES et COLE (2) firent allaiter des nouveau-nés Ak par des nourrices de lignées Rf et Af (lignées à faible

/...

incidence de leucoses spontanées). Seulement 32 % de ces souris Ak devinrent leucosiques (témoins 60 %). Le taux des leucémies parmi les nouveau-nés Af et Rf confiés à des nourrices Ak demeurera aussi bas que celui des témoins (2 %).

FURTH et collab. (27) vérifièrent ces résultats avec une autre lignée non leucémique, la lignée C3H, et observèrent des différences de même ordre et de même sens. Le taux des leucoses dans la descendance de ces Ak nourris par une femelle de lignée non leucémique remontait d'ailleurs immédiatement à la normale. Le lait semblait donc être le véhicule de l'influence maternelle, et l'on pouvait soupçonner les mères et les nourrices appartenant à une lignée à faible incidence de leucoses spontanées d'inhiber la leucémogénèse parmi les souriceaux qu'elles avaient élevés.

MAC DOWELL et collab. (89) en étudiant la distribution des leucémies parmi 2500 souris, qui avaient toutes le même arrière grand-père C58, purent préciser quelques modalités de cette influence maternelle.

Ces souris avaient pour grand-pères des hybrides F_1 (STOLI x C58)* et des pères (φ STOLI x $\sigma^{\uparrow}$ F_1 (STOLI x C58)). Les mères étaient toutes des femelles STOLI.

La moitié de ces 2500 animaux furent confiés, dès leur naissance, à des nourrices BALB, autre lignée non leucémique. Ces souris nourries par des femelles BALB présentèrent un taux de leucémies (19,9 %) plus élevé que celui des animaux laissés à leur mère (11,13 %).

Les femelles STOLI n'avaient naturellement pas le même âge au moment des mises bas. Les souris nées d'une mère âgée développèrent moins de leucémies (11,13 %) que celles dont les mères étaient plus jeunes (21,5 %).

Seules les femelles STOLI d'un âge assez avancé fournissaient donc une protection, les femelles jeunes étant démunies de toute influence. Les femelles BALB, quel que fut leur âge, ne
/...

*Dans les formules indiquant la constitution génétique d'un hybride, le premier symbole représente la mère et le deuxième le père.

possédaient aucun pouvoir protecteur.

MAC DOWELL et TAYLOR (91) confirmèrent ces faits par d'autres expériences. Ils étudièrent des hybrides F_1 , tous de pères C58 et de mères STOLI, mais les unes âgées de moins de 18 semaines et les autres de plus de 34 semaines. Le taux des leucoses chez les souris de mères jeunes fut de 82,6 % et celui des hybrides de mères âgées s'éleva seulement à 56,8 %. D'autre part, des hybrides F_1 (STOLI x C58), séparés de leur mère avant d'avoir pu ingurgiter une seule goutte de lait, furent confiés à des nourrices de la lignée BALB, lignée non leucémique et non protectrice. Ils se révélèrent aussi bien protégés que s'ils avaient été nourris avec du lait STOLI. La protection maternelle, appelée "S MOTHER AGE FACTOR", doit donc être transmise non seulement par le lait mais également "in utero".

Les souris de lignée pure C58 bénéficient elles-mêmes de cette influence protectrice lorsqu'on les confie à des nourrices STOLI âgées (MAC DOWELL 88). Le taux de leucoses tombe alors de plus de 80 % à 44 %. Les lésions leucémiques de ces animaux semblent être moins étendues que celles que l'on rencontre habituellement chez les souris C58.

LAW (76) a également observé que les leucémies survenant parmi des hybrides F_1 de mère NH âgée (lignée à faible incidence leucémique) et de père AkR sont moins fréquentes et moins typiques que celles apparaissant parmi leurs réciproques. L'induction de leucoses par les substances cancérigènes semble aussi être inhibée par une telle influence protectrice (74). Par contre, les femelles C3H de l'élevage de LAW (77) contrairement aux C3H de l'élevage de FURTH semblent démunies de toute influence protectrice.

Le fait que cette protection contre les leucémies ne soit fournie que par des lignées et même des sous-lignées bien déterminées peut expliquer certains résultats négatifs. FEKETE et OTIS (22) ont implanté dix morula A⁺ dans l'utérus de femelles

/...

C3H et ces dix souris devenues adultes sont mortes de leucose. KIRSCHBAUM et STRONG (64) n'ont relevé aucune baisse significative de l'incidence des leucémies parmi les animaux de la lignée F allaités par des nourrices de plusieurs lignées non leucémiques. Mais KIRSCHBAUM (62) au cours de ses dernières expériences sur la génétique des leucémies a lui aussi noté que les mères de lignées non prédisposées protégeaient leur descendance conçue d'un père C58 d'autant plus efficacement qu'elles étaient plus âgées.

Enfin, LIEBELT (85) rapporte que des hybrides F_1 , provenant de mères C58 âgées, présentent moins de leucémie que des hybrides de même sens, mais dont la mère C58 est plus jeune. Il est difficile de savoir s'il s'agit là d'une protection analogue à l'influence maternelle protectrice telle qu'elle était envisagée jusqu'ici. L'incidence des leucémies parmi la lignée AkR de l'élevage de RUDALI (113) ne varie pas en fonction de l'âge de la mère, comme il a été vérifié très récemment.

D'assez nombreuses expériences ont donc établi que les femelles de certaines lignées transmettaient "in utero" et par le lait, une protection contre la leucémie. Cette protection dépend assez étroitement de l'âge de la mère ou de la nourrice. Mais nous ne possédons aucun renseignement sur sa nature exacte. FURTH (25) a comparé ce phénomène à l'iso-immunisation Rh, mais, comme LAW (78) le fait remarquer, les femelles protectrices n'ont nullement besoin d'avoir été plusieurs fois fécondées par un mâle de lignée leucémique pour exercer cette influence. Il peut d'ailleurs s'agir d'un mécanisme immunitaire classique, autre que celui du type Rh, aussi bien que d'un mécanisme hormonal quelconque ou même d'un phénomène biologique de nature insoupçonnée. Il existe d'autres exemples d'influence maternelle non chromosomique, les unes bien connues comme celle de l'agent de BITTNER (6) dans l'étiologie des tumeurs mammaires. Mais il en existe d'autres pour lesquelles on ne peut fournir la moindre explication. Le nombre des anneaux de la queue des souris, par exemple,

/...



est sous la dépendance d'une influence maternelle non chromosomique, de nature totalement inconnue (GRÜNEBERG - 53).

On ignore également à quel stade de la maladie s'exerce cette protection et si elle inhibe la transformation maligne des cellules normales ou retarde et empêche la multiplication des cellules déjà cancéreuses. MAC DOWELL (88) dans la dernière publication qu'il a consacrée à ce sujet s'est borné à constater qu'aucun des renseignements dont il disposait ne lui permettait de construire une hypothèse raisonnable pour expliquer la nature et le mode d'action de cette influence maternelle protectrice.

Au cours des expériences de MAC DOWELL et de ses collaborateurs il s'est produit de plus le phénomène suivant : chaque fois qu'un groupe d'animaux, génétiquement prédisposés à mourir de leucémie, a bénéficié d'une protection anti-leucémique transmise par leur mère ou leur nourrice, la durée de vie moyenne des animaux négatifs, c'est à dire des souris mortes du fait d'une autre maladie que la leucémie, a été significativement plus longue que celle des souris négatives du groupe génétiquement identique, mais n'ayant pas été soumis à une influence maternelle protectrice. Il s'agit de différences importantes, variant selon les expériences de 138 jours (90) à près de 350 jours (88). Un facteur unique protège-t-il contre les leucémies et les autres causes de mort, ou s'agit-il d'une coïncidence due aux conditions expérimentales entre une influence anti-leucémique maternelle et des facteurs de longévité attribuables à un mécanisme différent ? Personne ne s'est hasardé à donner une réponse.

/...

R E S U M E

Une influence maternelle non chromosomique inhibe la leucémogénèse d'animaux génétiquement prédisposés à mourir de leucose. Cette influence est transmise par le lait, aussi bien que "in utero". Seules les femelles de quelques lignées ou sous-lignées peuvent ainsi protéger leur descendance ou les animaux qu'elles allaitent. L'efficacité de cette protection dépend assez étroitement de l'âge de la femelle. Le mécanisme de cette protection reste encore totalement ignoré.

/...

INFLUENCE DES HORMONES SUR
LA LEUCEMOGENESE SPONTANEE

L'influence des hormones sur la carcinogénèse et les cancers déclarés constitue, depuis les recherches initiales de LATHROP et LOEB (73) et de LACASSAGNE (65) un domaine très étudié de la cancérologie. Les investigations, d'abord centrées sur les tumeurs épithéliales, se sont étendues aux tumeurs du tissu mésenchymateux.

A - HORMONES SEXUELLES

MERCIER et GOSSELIN (100) furent les premiers à observer que la fréquence des lymphosarcomes thymiques, dans la lignée qu'ils avaient sélectionnée, variait selon le sexe : 70,7 % des femelles, et seulement 34,8 % des mâles présentaient des tumeurs thymiques. Des différences de même sens ont été relevées dans la lignée Ak et ses sous-lignées par COLE et FURTH (8), par MURPHY (104) et par MURPHY et STURM (105). RUDALI et collab. (114) rapportent que dans leur élevage AkR, 64 % des mâles et 87 % des femelles meurent de leucémie.

L'incidence des leucoses est également plus forte parmi les femelles que parmi les mâles de la lignée C58 (LAW et collab. - 80). Cette différence du taux des leucoses entre mâles et femelles de même lignée semble être attribuable à l'action des hormones sexuelles. Seule la lignée F fait exception, la fréquence étant égale dans les deux sexes. (KIRSCHBAUM - 61).

1°) Influence des oestrogènes

LACASSAGNE (66), puis GARDNER et collab. (29,30) ont démontré que l'administration prolongée d'oestrogènes à des souris de diverses lignées, dans lesquelles l'incidence des leucoses spontanées est rare, provoque l'éclosion d'un nombre appréciable de ces néoplasies lymphoïdes.

Ces substances oestrogènes, lorsqu'elles sont injectées à des souris mâles d'une lignée à haute incidence de leucoses, augmentent la fréquence de ces maladies. Cette fréquence devient alors égale à celle que l'on observe chez les femelles. Des expériences de MURPHY et STURM (105), et de RUDALI et collab. (114) ont nettement établi ce fait.

La castration des femelles, sans doute parce qu'elle supprime la sécrétion de folliculine, réduit assez souvent l'incidence des leucémies. MAC ENDY et collab. (92) ont pu ainsi abaisser le taux de leucoses de femelles Ak de 75 % à 45 %. La fréquence des leucémies parmi les femelles AkR ovariectomisées de l'élevage de RUDALI (113) est également fortement diminuée : 53 % au lieu de 87 %.

Cependant, la castration ne modifie pas la leucémogénèse des femelles de la lignée C58, (LAW et collab. - 80) ni celle de la lignée RIL* (MURPHY - 104).

2°) Influence des androgènes

La testostérone, ou ses sels, lorsqu'elle est administrée à des souris de lignées à haute incidence leucémique, inhibe l'apparition des leucoses. MURPHY (104), en traitant par cette hormone des femelles RIL castrées, fit tomber la fréquence

/...

* La lignée RIL est une branche de la lignée Ak qui a été entretenue dans les laboratoires de la ROCKFELLER INSTITUTION. Il s'agit en fait de la lignée AkR LYNCH (87).



des leucoses de 90,3 % à 58,3 %. RUDALI et collab. (114) rapportent que l'oenanthate de testostérone abaisse la fréquence des leucémies chez les mâles de 64 % à 5 %, et chez les femelles de 87 % à 20 % (113).

Il suffit de castrer des mâles pour que le taux de leucose s'élève. MAC ENDY et collab. (92) n'ont pas obtenu de résultats significatifs, les expériences de MURPHY (17), de LAW et collab. (80) et de RUDALI (113) sont concluantes sur ce point.

Selon les lignées, il semble que ce soit l'action favorisante des oestrogènes, ou l'action inhibitrice des androgènes, ou parfois la conjonction des deux qui explique la différence entre le taux de leucémies des mâles et des femelles. Il s'agit là d'ailleurs des seules hormones dont l'influence soit aussi bien démontrée. En effet nos connaissances sur le rôle joué par les hormones surrénaliennes et hypophysaires, ainsi que sur celui de la gestation, sont beaucoup plus confuses.

B - GESTATION

La gestation ne modifie pas la fréquence des leucémies chez la souris (COLE et FURTH - 8). Mais RUDALI (113) a remarqué que la latence de l'affection variait en fonction du passé génital des femelles AkR. Les vierges développent leurs leucémies plus précocement que les souris ayant eu une ou plusieurs portées, et la latence est d'autant plus longue que le nombre des portées est plus élevé. LEMONDE (84) a observé le même phénomène dans son élevage de souris AkR.

Il a été envisagé que la progestérone soit responsable de ce retard d'apparition. En effet, seules les femelles pleines possèdent un corps jaune fonctionnel, le cycle oestral des souris non gravides étant trop bref pour que la sécrétion



de progestérone puisse s'installer. Mais les résultats de RUDALI et collab. (116) sont négatifs. Des injections répétées de progestérone ne modifient pas la leucémogénèse de femelles AkR intactes, castrées ou traitées par l'oestradiol. Il faut donc envisager l'intervention d'un autre mécanisme : sécrétions hypophysaires ou surrénaliennes exagérées au cours de la grossesse, parmi d'autres hypothèses possibles.

C - INFLUENCE DES GLANDES SURRENALES ET DE LA CORTISONE

Les résultats des expériences sur le rôle de la cortisone et des glandes surrénales sont assez contradictoires. LAW et collab. (80) ont montré que la surrénalectomie bilatérale pratiquée sur de jeunes adultes C58 accélère l'apparition des leucémies. Mais à l'opposé, l'implantation de surrénales isologues à des nouveau-nés mâles castrés de la lignée STRONG A a provoqué l'éclosion de leucoses parmi 13,3 % de ces animaux, au lieu de 6,3 % parmi les témoins (SILBERBERG et collab. - 123).

La cortisone inhibe la leucémogénèse spontanée si elle est administrée à des souris adultes Ak. WOOLLEY et PETERS (130) n'ont observé aucune leucémie parmi les 20 femelles Ak traitées de façon prolongée par cette hormone. UPTON et FURTH (129) avec un traitement moins intensif ont seulement provoqué une diminution de la fréquence et un retard d'apparition.

Par contre, REVERDY et collab. (108) ont obtenu des résultats fort différents en injectant à des nouveau-nés AkR âgés de quelques heures une dose unique et massive (0,12 mg) de cortisone. Treize femelles sur les quatorze qui avaient survécu à cette injection ont développé des leucémies à un âge moyen de 8 mois et demi, ainsi que dix sept mâles sur vingt trois, à un âge moyen de 11 mois. Les six mâles non leucémiques de cette expérience sont morts précocement et tous les animaux ayant survécu plus de 300 jours sont devenus leucémiques. L'injection de

/...



cortisone semble donc avoir favorisé la leucémogénèse. Peut-être a-t-elle détruit chez ces nouveau-nés un système lymphoïde normal, destruction suivie d'une régénération rapide, alors qu'une administration prolongée chez les adultes inhiberait des cellules sur le point de subir une transformation maligne. Mais toute hypothèse sur l'influence de cette hormone risque, à l'heure présente, d'être bien fragile et incomplète.

Selon ARNESEN (1) les glandes surrénales de la sous-lignée AkR/O s'appauvrissent, dès la puberté, en constituants lipidiques. Cet appauvrissement en lipides, dénommé "LIPID DEPLETION PATTERN" a été évalué par comparaison avec des glandes surrénales de la lignée WLO, dans laquelle les leucémies spontanées sont rares. Il semble être sous la dépendance d'un facteur génétique récessif car les surrénales des hybrides F_1 (WLO x AkR/O) et F_1 (AkR/O x WLO) ne présentent pas cet appauvrissement. Mais ARNESEN estime qu'on ne peut pas conclure que cet appauvrissement s'accompagne d'une diminution de la valeur fonctionnelle des glandes surrénales des souris de la lignée AkR/O. En effet, les réactions histochimiques au Noir Soudan, qu'il a utilisées, ainsi que l'examen en lumière polarisée, ne peuvent être assimilés à un dosage des corticoïdes actifs.

La plupart des essais thérapeutiques par la cortisone ont été menés, depuis d'HEILMAN et KENDALL (56), avec des lymphosarcomes greffés. Seuls LAW et SPEIRS (83) ont tenté de traiter des souris atteintes de leucoses lymphoïdes spontanées par des extraits cortico-surrénaux. Ces extraits ont provoqué une diminution de la leucocytose, accompagnée d'une disparition des cellules lymphocytiques immatures. Les adénopathies superficielles ont diminué, et la dyspnée, due au lymphosarcome du thymus, s'est améliorée. Mais la survie des animaux n'a pratiquement pas été prolongée.

Les renseignements dont nous disposons sur l'influence des hormones surrénales sur la leucémogénèse apparaissent donc comme très partiels, peu cohérents et même contradictoires. On



ne peut que se borner à les enregistrer, en attendant que de nouvelles expériences permettent de les interpréter.

D - INFLUENCE DE L'HYPOPHYSE ET DE SES HORMONES

Il existe très peu de renseignements sur l'influence de l'hypophyse et de ses hormones sur la leucémogénèse spontanée. LAW (79) rapporte que l'hypophysectomie ne modifie pas l'apparition des leucémies parmi les souris AkR, mais ne donne aucun détail sur les conditions et les résultats de cette expérience.

Par contre, des travaux de SILBERBERG et SILBERBERG (121,122) et de SILBERBERG et collab. (123) tendent à prouver que l'hypophyse semble jouer un certain rôle dans l'éclosion des leucoses lymphoïdes. Ces auteurs ont implanté des hypophyses isolées à des souris mâles de la lignée STRONG A, qui avaient été castrées avant la puberté. Ils ont constaté l'apparition de leucoses chez 25 % de ces animaux (121). L'implantation simultanée d'hypophyses et de surrénales n'augmenta pas la fréquence qui fut toujours de 25 %, mais raccourcit les latences (123). La fréquence des leucoses parmi les mâles STRONG A castrés gardés comme témoins fut de 6,3 %.

SILBERBERG et SILBERBERG (122) d'autre part, ont injecté 6 fois par semaine, pendant 5 mois consécutifs 0,02 U.I. d'A.C.T.H. à des souris C57Bl. L'A.C.T.H., à l'étonnement des expérimentateurs qui se proposaient d'étudier des altérations du squelette, s'est révélée fortement leucémigène : 22,6 % des souris dont le traitement avait débuté à l'âge de un mois ont présenté des leucémies (témoins 1,9 %).

En dépit des nombreuses études qui leur ont été consacrées, les influences hormonales au cours de la transformation maligne des cellules de la lignée lymphoïde comportent encore beaucoup de points obscurs. Seul le rôle des androgènes et des



oestrogènes est bien établi. Mais la possibilité de prévenir, avec des préparations hormonales, telles que la testostérone et ses esters, ou la cortisone dans certaines conditions, l'apparition des leucoses encourage la poursuite des recherches en ce domaine.

R E S U M E

Les androgènes inhibent la leucémogénèse et les oestrogènes la favorisent. Cette action des hormones sexuelles est responsable de la différence entre le taux de leucémies chez les mâles et chez les femelles de même lignée.

Les leucoses apparaissent plus tardivement chez les femelles ayant eu une ou plusieurs portées que chez les vierges. On ignore la cause de ce retard d'apparition.

La cortisone peut inhiber ou favoriser la leucémogénèse selon les conditions dans lesquelles elle est administrée. Un traitement prolongé, chez des souris adultes empêche l'apparition des leucémies. Une injection unique et massive, pratiquée dans les heures qui suivent la naissance, semble au contraire la favoriser.

L'A.C.T.H. semble être douée d'un pouvoir leucémigène assez net lorsqu'elle est employée à doses massives et prolongées.



ROLE DU THYMUS DANS LA PATHOGENIE
DES LEUCOSES LYMPHOIDES SPONTANÉES

L'importance du rôle du thymus dans les leucoses lymphoïdes spontanées ou provoquées a été récemment analysée par LACASSAGNE (67). On en exposera seulement les considérations relatives aux leucémies spontanées.

L'influence du thymus dans la pathogénie des leucoses lymphoïdes spontanées de la souris fut mise en évidence par MAC ENDY et collab. (92). L'extirpation du thymus pratiquée sur de jeunes adultes Ak abaissa la fréquence des leucémies de 77 % à 8 % parmi les femelles et de 61 % à 11 % parmi les mâles.

Comme dans la lignée Ak le thymus semble souvent être le foyer initial du processus leucémique, ces auteurs pensèrent que la thymectomie réduisait l'incidence leucémique en éliminant un réservoir de cellules à potentialité néoplasique.

Mais LAW et MILLER (82) observèrent que la thymectomie diminue non seulement la leucémogénèse des souris de la lignée RIL (sous-lignée Ak) mais également celle de la lignée C58. La fréquence des leucémies parmi les souris C58 thymectomisées s'abaissa de 91 % à 35 %. Or dans la lignée C58 le thymus ne semble pas être le point de départ des affections leucémiques, et il est en général assez tardivement touché. Il semblait donc que le rôle de cet organe fut plus complexe qu'il ne l'avait été envisagé à la suite de l'expérience initiale de MAC ENDY et collab. (92).



LAW (75), afin de préciser ce rôle, greffa à de jeunes adultes hybrides F_1 (C3H x RIL) des fragments de thymus RIL. La fréquence des leucémies parmi ces hybrides s'éleva de 28 % à 61 %. Ces leucoses étaient génétiquement (C3H x RIL) car les cellules leucémiques étaient transplantables par greffe uniquement à des hybrides isologues F_1 (C3H x RIL). Toutes les tentatives de greffe sur des récepteurs de la lignée RIL échouèrent.

Des études histologiques systématiques, au cours des jours et des semaines qui avaient suivi l'implantation du greffon thymique, avaient montré que les cellules lymphoïdes RIL de ce greffon avaient rapidement dégénéré. La trame thymique persistante avait été repeuplée par des cellules de l'hôte F_1 (C3H x RIL).

La greffe du thymus RIL avait donc favorisé la leucémogénèse sans que les cellules lymphoïdes qu'il contenait aient participé directement au processus cancéreux.

A la suite de cette expérience LAW (75) envisagea que le thymus intervenait par l'intermédiaire d'un mécanisme hormonal. Cet auteur (79) établit un rapprochement entre cette influence leucémigène du thymus et la découverte par METCALF (101) d'un facteur stimulant des cellules de la lignée lymphoïde qui paraît être sécrété par les cellules épithéliales du thymus de la Souris. Cette hypothèse d'une activité hormonale du thymus responsable de son influence leucémigène est séduisante mais appelle, cependant, deux remarques :

1°) Le "Lymphocytosis Stimulating Factor" de METCALF provoque chez la souris une lymphocytose et non pas une leucose lymphoïde.

2°) LAW (79) a observé que la greffe d'un thymus C3H ne modifie pas la fréquence des leucémies chez des hybrides F_1 (AkR x C3H).

Si le thymus RIL (c'est à dire AkR) favorise la leucémogénèse par un mécanisme hormonal, il faudrait admettre alors, les thymus C3H n'ayant aucune influence, que cette activité hor-



monale n'est l'apanage que des lignées à haute incidence leucémique. Or METCALF a isolé le "Lymphocytosis Stimulating Factor" du thymus de souris hétérozygotes n'ayant aucune prédisposition héréditaire à développer une leucémie lymphoïde.

Cependant, la teneur en "Lymphocytosis Stimulating Factor" est plus élevée dans l'organisme des souris atteintes de leucoses lymphoïdes. Mais on ne peut savoir si cette augmentation du taux de L.S.F. a précédé ou suivi l'apparition de la maladie (101).

RASK-NIELSEN (107) a suggéré que l'influence leucémigène du thymus des souris de lignées à haute incidence leucosique pourrait être fonction de sa richesse en agent leucémique découvert par GROSS (35). Mais l'augmentation du taux des leucémies a été provoquée par la greffe d'un thymus à de jeunes adultes, et les souris adultes, à moins que leur réceptivité ne soit secondaire à une tolérance immunitaire provoquée artificiellement (DUPLAN - 15) ne sont pas sensibles à l'inoculation de l'agent de GROSS.

Bien que l'influence de cet organe semble primordiale, il n'existe donc pas encore d'hypothèse entièrement satisfaisante expliquant le rôle du thymus dans la pathogénie des leucoses lymphoïdes spontanées de la Souris.

R E S U M E

La thymectomie entraîne une diminution considérable de la fréquence des leucoses chez des souris de lignées à haute incidence de leucémies lymphoïdes spontanées.

La greffe d'un thymus prélevé sur un animal de lignée leucémique favorise la leucémogénèse des hybrides F_1 . Si le

greffon thymique est prélevé sur une souris de lignée non leucémique, la fréquence n'est pas modifiée.

Cette influence du thymus ne semble pas due à sa richesse en cellules lymphoïdes susceptibles de subir une dégénérescence maligne. On a envisagé qu'elle puisse s'exercer par l'intermédiaire d'une sécrétion hormonale, mais cette hypothèse n'est pas totalement satisfaisante.



PRODUCTION DE LEUCOSES LYMPHOIDES ET DE TUMEURS
NON LYMPHOIDES PAR DES EXTRAITS A-CELLULAIRES
DE TISSUS LEUCEMIQUES

L'existence d'un agent leucémigène sub-cellulaire dans l'organisme de souris atteintes de leucoses lymphoïdes spontanées fut démontrée par GROSS en 1951 (35). Cet auteur parvint à provoquer des leucoses lymphoïdes chez des souris C3H en leur injectant au cours des premières heures suivant leur naissance des extraits de tissus leucémiques Ak privés de cellules par deux centrifugations successives (35), complétées par une ultra-filtration (36).

Près de 28 % des souris C3H injectées dans ces conditions développèrent des leucémies après un temps de latence variant de 8 à 18 mois (41). Les leucoses étaient transmissibles par des greffes cellulaires à d'autres souris C3H, mais non pas à des souris Ak adultes (37). Ce test génétique de la transmissibilité par greffe indiquait donc que des cellules lymphoïdes C3H s'étaient cancérisées, et éliminait l'éventualité d'une prolifération de cellules leucémiques Ak tolérées par un nouveau-né C3H ayant des réactions immunitaires insuffisamment développées.

Quelques unes des souris C3H injectées avec un filtrat de tissus leucémiques Ak développèrent des tumeurs épithéliales des parotides (39), ou des sarcomes sous-cutanés (44). Ces néoplasmes n'apparaissent que très rarement de façon spontanée dans les élevages de souris de laboratoire.



Les filtrats des tissus leucosiques de souris C58 provoquèrent également des leucoses et des tumeurs salivaires lorsqu'ils furent injectés à des souris C3H (45).

La confirmation des résultats de GROSS par d'autres chercheurs demanda plusieurs années. La sensibilité envers l'action cancérigène des filtrats de tissus leucémiques s'avéra être l'apanage de quelques lignées, et en particulier des lignées C3H, C57 Br (40), Rf et DBA/1 (FURTH et collab. - 26). Il existe d'ailleurs des variations entre les sous-lignées. Une sous-lignée C3H originaire des laboratoires de BITTNER se révéla ainsi beaucoup sensible qu'une autre provenant des laboratoires d'ANDERVONT (41). En outre, DUPLAN a montré que les animaux de la lignée XVII, normalement résistants à l'influence cancérigène des extraits leucémiques Ak, devenaient sensibles à la suite de la création d'un état de tolérance immunitaire vis à vis des tissus Ak. Cette tolérance immunitaire avait été établie au cours de la vie embryonnaire, par injections de cellules lymphoïdes normales Ak (14), ou chez des souris adultes, irradiées avec une dose léthale de rayons X, et restaurées avec des cellules hématopoïétiques Ak (15).

Les tentatives de transmissions a-cellulaires de leucoses lymphoïdes spontanées se sont donc soldées par des résultats variables selon la constitution génétique des animaux inoculés.

Certains auteurs ont enregistré les mêmes résultats que GROSS. Ainsi WOOLLEY et SMALL (131), FURTH et collab. (26), KASSEL et ROTTINO (60) provoquèrent des leucémies lymphoïdes, et des tumeurs non lymphoïdes, des tumeurs salivaires en particulier, en injectant à des nouveau-nés C3H des filtrats de leucoses Ak.

Par contre STEWART (125), de même que LAW et collab. (81) ont provoqué chez les souris C3H de leurs élevages uniquement des tumeurs non lymphoïdes : épithélioma salivaires, sar-

/...



comes sous cutanés et néoplasmes des glandes surrénales.

RUDALI et collab. (115) démontrèrent que les souris AkR étaient sensibles à l'action cancérigène des filtrats de tissus leucémiques isologues. Plus de 90 % des souris Ak, "surinfectées" au cours des heures suivant leur naissance avec un filtrat de leucose, développèrent des leucémies très précoces dont la latence moyenne était de 4 mois, (latence normale 8 à 10 mois). Certaines des souris Ak surinfectées présentèrent des tumeurs salivaires (DULANEY - 11). On assista parfois à l'éclosion chez un même animal de néoplasmes histologiquement très variés : épithélioma salivaires, sarcomes sous cutanés, sarcomes oestrogéniques, adénomes pulmonaires, épithélioma mammaires (ROGEL et RUDALI - 111, LATARJET et de JACO - 71). Enfin quelques souris Ak demeurèrent naines ; l'étude de la ploïdie des noyaux des cellules hépatiques (68) a permis d'envisager une intervention de l'hypophyse dans le mécanisme de ces troubles de la croissance (ZAJDELA - 132).

Les extraits leucémiques Ak provoquèrent également une augmentation de la leucémogénèse, ainsi que des tumeurs non lymphoïdes, lorsqu'ils furent injectés à des nouveau-nés hybrides F_1 (C3H x Ak) (STEWART - 126).

Enfin, selon SCHWARTZ et collab. (119), les filtrats de cerveaux de souris Ak leucémiques sont très actifs et peuvent produire, lorsqu'ils sont injectés à de jeunes adultes Ak, des leucémies apparaissant dans un délai de 4 à 10 semaines. Les filtrats de cerveaux de malades humains, décédés d'affections leucémiques seraient doués du même pouvoir leucémigène (120). Ces expériences n'ont pas encore pu être reproduites par d'autres chercheurs.

La possibilité de transmettre les leucoses lymphoïdes spontanées par des filtrats a-cellulaires a conduit à envisager une étiologie virale de ces affections. Mais l'apparition de néoplasmes non lymphoïdes chez les souris inoculées avec des extraits leucémiques a également posé le problème de l'existence



de plusieurs agents cancérigènes distincts dans ces extraits. Les leucoses pourraient être causées par un agent spécifique, appelé "facteur leucémigène" et les tumeurs non lymphoïdes par un autre agent, nommé "facteur oncogène". Ces hypothèses ont suscité de nombreuses expériences qui ont permis de préciser les propriétés et la nature de ces agents filtrables.

A - ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA NATURE VIRALE DU FACTEUR LEUCEMIGENE

Le facteur leucémigène filtrable contenu dans les tissus leucémiques possède plusieurs propriétés qui concourent à faire admettre sa nature virale.

1°) Propriétés physiques

Ce facteur est thermolabile (39), mais résiste au froid et peut être conservé plusieurs mois à -70° (47,70). Lorsque l'on soumet des extraits de tissus leucémiques à des centrifugations à grande vitesse (144000 g), pendant 45 minutes, le facteur leucémigène se concentre dans le culot sédimenté, ce qui a permis de lui attribuer une taille supérieure à 70 mu (37,47).

LATARJET (70) a pu montrer, au moyen de centrifugations fractionnées, que l'agent leucémigène migrait avec la fraction cytoplasmique des cellules leucémiques Ak.

2°) Examen au microscope électronique

L'examen au microscope électronique d'extraits leucémiques (45) et de tissus leucémiques Ak (3,4,10) a révélé la présence dans ces préparations de nombreuses particules d'aspect viral dont la taille varie de 70 à 140 nm. BERNHARD et GUERIN ont décrit trois aspects différents de ces particules qui pourraient correspondre à des phases de l'évolution d'un virus (4).



Il est naturellement impossible d'affirmer que ces particules représentent effectivement l'agent leucémique car les souris hébergent de nombreux virus saprophytes qui possèdent une grande affinité pour les tissus tumoraux.

3°) Exaltation de la virulence par passages successifs

Les leucoses C3H provoquées par les filtrats de tissus leucémiques Ak sont transmissibles par filtrat à d'autres souris C3H (47). L'agent leucémique de GROSS ne se dilue donc pas, mais doit au contraire se multiplier dans l'organisme de ces animaux.

GROSS (49) est parvenu à sélectionner, après des passages successifs sur C3H, une souche très virulente, appelée "Passage A". Cette souche provoque des leucoses chez près de 100 des souris C3H inoculées avant d'avoir atteint l'âge de 14 jours, la latence moyenne étant de trois mois. Les jeunes adultes sont également sensibles, la fréquence des leucémies provoquées par cette souche A étant alors de 35 % et la latence de 7 mois et demi.

Il semble justifié de reconnaître la nature virale de ce facteur leucémigène filtrable, sédimentable, thermosensible, doué du pouvoir de multiplication, et dont on a pu sélectionner in vivo une souche très virulente. Par contre le mode naturel de propagation du virus leucémique de GROSS reste peu connu.

GROSS (35,45) a démontré la présence du facteur leucémigène dans l'organisme d'embryons Ak et C58 prélevés par césarienne. La contamination, dans ces lignées, peut donc s'effectuer avant la naissance. Ce mode de contamination directe de parents à enfants a été appelé la "transmission verticale" (36,42). La présence de l'agent leucémique dans les testicules et les ovaires de jeunes adultes Ak (38) a fait soulever par GROSS l'hypothèse que cette transmission s'effectuait par les cellules germinales. Cet auteur a même observé que la descendance des souris C3H, injectées avec un extrait leucémique, présen-



tait un taux de leucose anormalement élevé pour cette lignée (36). Mais cette expérience ne semble pas avoir été renouvelée par GROSS lui-même ou par d'autres chercheurs.

REVERDY et collab. (108) ont soumis des nouveau-nés AkR à une irradiation X. Un des buts de cette expérience était de démasquer un virus leucémigène qui aurait pu être présent chez ces souriceaux sous une forme latente, plus ou moins comparable au prophage des bactéries lysogènes. Des doses différentes, échelonnées de 50 à 500 r, ont été administrées à divers groupes expérimentaux.

D'une manière plus marquée chez les mâles que chez les femelles, la fréquence des leucémies a nettement diminué à mesure que la dose de rayons X était plus élevée, mais les latences furent considérablement raccourcies : 30 % des mâles ayant reçu 500 r sont morts de leucémies survenant à un âge moyen de 120 jours ; la fréquence étant de 60 % chez les témoins, et la latence de 290 jours. Une dose faible de 5 r, toujours administrée au cours des heures suivant la naissance, suffit pour abréger la latence moyenne des leucoses chez les mâles, sans modifier la fréquence (RUDALI et REVERDY - 117).

Il est difficile de déterminer dans quelle mesure ces perturbations de la leucémogénèse doivent être attribuées à l'influence des rayons X sur le virus de GROSS, ou à l'action des radiations ionisantes sur les souriceaux qui l'hébergent, et sur leur système lymphoïde, en particulier. Quoi qu'il en soit, il apparaît que les corrélations hormonales, ainsi que l'indiquent les réactions beaucoup plus marquées chez les mâles, doivent intervenir de façon importante dans les rapports entre le virus leucémigène et son hôte.

/...



B - S. E. POLYOMA VIRUS

L'apparition de diverses tumeurs non lymphoïdes parmi les souris ayant reçu un extrait leucémique a conduit à rechercher si les néoplasmes étaient provoqués par l'agent leucémigène, ou s'ils étaient causés par un autre agent cancérigène. Les épithéliomas des glandes parotides constituaient les tumeurs non lymphoïdes les plus fréquemment observées après l'injection d'un filtrat de tissu leucémique. Ces carcinomes salivaires surviennent rarement de façon spontanées chez les souris. LAW (79) a signalé cependant quelques tumeurs salivaires spontanées chez les souris C3H d'une sous-lignée provenant des laboratoires de BITTNER.

Il a été possible d'une part de dissocier l'activité leucémigène et l'activité oncogène des extraits a-cellulaires de tissus leucémiques Ak. Par centrifugation à grande vitesse, le facteur leucémigène est sédimenté, mais le liquide surnageant provoque encore des tumeurs non lymphoïdes, (GROSS - 37,47 - BUFFETT et collab. - 7). Après passage à travers un ultrafiltre dont le diamètre des pores est inférieur à 140 mμ, les filtrats de tissus leucosiques conservent uniquement une activité oncogène (GROSS - 47). Enfin, le contact avec de l'éther (46) ou le chauffage à 65° (39) inhibent le facteur leucémigène des extraits leucémiques, sans détruire le facteur oncogène.

D'autre part, les extraits a-cellulaires de tissus normaux de souris saines des lignées C3H et C57Br (GROSS - 4,3), ainsi que les extraits de tissus sains de cobaye (45) ont également provoqué des tumeurs salivaires chez des souris C3H injectées au cours des heures suivant leur naissance.

On a donc pu envisager l'existence dans les extraits leucémiques d'un facteur oncogène plus petit et plus résistant aux agents physiques que le virus leucémique de GROSS et paraissant être hébergé d'une façon latente même par des souris de lignées à faible incidence en leucoses spontanées.

Enfin STEWART et collab. (128) réussirent à entretenir en culture de tissus le facteur oncogène des extraits leucémiques



soit sur cellules de rein de singe, soit sur cellules d'embryon de souris, soit sur membranes chorio-allantoïdienne d'embryon de poulet. Le liquide de ces cultures, après filtration, provoque l'apparition de tumeurs histologiquement très variées lorsqu'il fut injecté à des nouveau-nés hybrides F₁ (C3H x Ak) ou à des nouveau-nés SWISS (127). Les souris développent des tumeurs salivaires d'une façon régulière accompagnées de divers néoplasmes, et de lésions rénales non néoplasiques, à l'exclusion de toute leucose lymphoïde. Un certain nombre d'animaux présentent des troubles de la croissance et restent nains.

Le facteur oncogène ainsi entretenu en culture de tissus a été appelé par STEWART, EDDY et leurs collaborateurs "S. E. Polyoma Virus". Ce virus du polyome s'est révélé pathogène pour d'autres espèces de rongeurs. Inoculé à des jeunes hamsters il provoque des tumeurs multiples (EDDY et collab. - 17,18). Injecté à des rats nouveau-nés de la lignée SPRAGUE-DAWLEY, il induit essentiellement des sarcomes rénaux et quelques sarcomes sous-cutanés (EDDY et collab. - 21, MIRRAND et collab. - 103). Enfin chez le lapin, il produit des fibromes sous-cutanés qui régressent spontanément (EDDY et collab. - 20).

Le virus du polyome hemagglutine "in vitro" les érythrocytes de l'homme, du cobaye et du hamster (EDDY et collab. - 19) et l'on a pu détecter dans le sérum des rongeurs inoculés avec les filtrats de culture des anticorps spécifiques inhibiteurs de cette hémagglutination (19).

ROWE et collab. (112) à la suite d'une enquête sérologique portant sur les souris de plusieurs élevages, constatèrent que la majorité, et parfois la totalité des souris appartenant à des laboratoires poursuivant des recherches sur le "S. E. Polyoma Virus" possédaient des anticorps inhibiteurs du pouvoir hémagglutinant de ce virus, ou fixant le complément en sa présence. Au contraire, les souris élevées dans des laboratoires dans lesquels le pouvoir pathogène de ce virus n'a pas été étudié, n'avaient pratiquement pas de tels anticorps.



Le virus du polyome semble donc s'être rapidement répandu par contagion horizontale de souris à souris, mais sans manifester son pouvoir pathogène. BUFFETT et collab. (7) ont signalé cependant des tumeurs salivaires apparues chez des témoins Ak vivant au contact de souris Ak injectées avec le surnageant d'un extrait de lymphosarcome isologue centrifugé à grande vitesse (105000 g).

Enfin ROWE et collab. (112) observèrent que dans certains élevages de la lignée Ak, aucun animal ne possédait d'anticorps anti-polyoma, alors que toutes les souris d'autres sous-lignées Ak présentaient des réactions sérologiques positives. L'incidence des leucémies demeurant égale dans ces sous-lignées, il semble que le virus du polyome n'intervient pas dans l'étiologie des leucoses lymphoïdes.

Les résultats de ces expériences permettent donc de conclure à la présence dans les extraits de tissus leucémiques de deux agents cancérigènes distincts. Le virus leucémique de GROSS provoque des leucoses lymphoïdes. Quant au "S. E. Polyoma Virus" il est l'agent étiologique des tumeurs salivaires des souris et d'autres néoplasmes non lymphoïdes. Le virus du polyoma s'est répandu par contagion horizontale dans certains élevages et sa présence peut être détectée par des réactions sérologiques. Par contre, on ignore encore si le virus leucémigène est hébergé sans causer de manifestations pathogènes par des souris n'appartenant pas aux lignées à haute incidence en leucoses spontanées ou aux quelques lignées qui se sont révélées sensibles lors des tentatives d'inoculations.



C - ACTION CANCERIGENE DES ACIDES NUCLEIQUES

Plusieurs expériences suggèrent que les acides nucléiques isolés de tissus leucémiques puissent intervenir au cours du processus de cancérisation des cellules saines. Ces travaux sont très récents, peu nombreux, et il est encore impossible d'en tirer des conclusions formelles.

1°) LATARJET et collab. (72), après avoir extrait les acides désoxyribonucléiques (A.D.N.) de tissus leucémiques Ak, les ont injectés à des nouveau-nés des lignées Ak, C3H et C57Bl. Aucune tumeur n'est apparue chez les souris C57Bl, mais quelques souris Ak et C3H ont développé des tumeurs parotidiennes et des sarcomes sous-cutanés, accompagnés chez une femelle Ak d'un adénocarcinome mammaire. La méthode d'extraction employée par ces auteurs inhibe les coliphages T₁ et T₂, qui sont en général plus résistants que les virus cancérigènes actuellement connus.

2°) HAYS et collab. (55) sont parvenus à augmenter la fréquence des leucémies chez les hybrides F₁ (C3H x Ak) en leur injectant dans les heures suivant la naissance des acides pentoses nucléiques isolés de cellules leucémiques Ak.

3°) Selon RIMAN et VESELY (110) un mélange de cellules hépatiques normales et de nucléoprotéines isolées du foie de souris leucémiques, provoque, lorsqu'il est administré à des souriceaux nouveau-nés des leucémies, après un délai étonnamment bref de 10 jours.

4°) Enfin HARREL et collab. (54) ont isolé les acides ribonucléiques (A.R.N.) de tumeurs lymphoïdes humaines. Ces A.R.N. ont été injectés à des souriceaux nouveau-nés de plusieurs lignées. Des souris "SWISS" qui avaient reçu ces A.R.N. hétérologues ont présenté des tumeurs au point d'inoculation intrapéritonéale. Il s'agissait de mésoendothéliomes, transmissibles par greffe cellulaire homologue à des souris d'autres lignées.

/...



Les A.R.N. extraits de ces tumeurs greffées ont provoqué quelques néoplasmes chez des nouveau-nés SWISS, lorsque leur injection était précédée d'une absorption "in vitro" par des hématies de cheval ou des cellules d'embryon de souris. (HUPPERT et collab. - 58).

Alors que les acides désoxyribonucléiques extraits de tissus leucémiques Ak semblent avoir provoqué quelques tumeurs, l'activité cancérigène des extraits leucémiques n'a pas été inhibée par la désoxyribonucléase, (LATARJET - 70). Le pouvoir cancérigène de ces extraits ne paraît donc pas être lié à la présence d'A.D.N. à l'état libre. L'interprétation de ces résultats est complexe, car elle doit tenir compte de l'existence des virus cancérigènes dont la présence dans l'organisme des souris Ak leucémiques a été démontrée.

A partir des données expérimentales disponibles, LATARJET (70) a évoqué différents schémas susceptibles d'expliquer l'intervention éventuelle des acides nucléiques dans le processus de cancérisation.

1°) Les acides nucléiques des virus cancérigènes pourraient être doués d'un pouvoir infectieux, sans doute inférieur à celui des virus complets. Le pouvoir infectieux des acides nucléiques extraits de certains virus des animaux a en effet été démontré expérimentalement (COLTER et collab. - 9, HUPPERT et SANDERS - 59).

2°) Le noyau des cellules tumorales contiendrait des acides nucléiques vecteurs de l'information "cancer". Un virus transmettrait des A.D.N. à d'autres cellules, par un mécanisme de transduction.

Les A.D.N. isolés par des méthodes biochimiques, et mis en contact direct avec les cellules normales transmettraient directement l'information "cancer", par un mécanisme analogue à celui des transformation bactériennes.



3°) Enfin on peut concevoir que la cancérisation soit secondaire à la pénétration dans une cellule d'un matériel cytoplasmique plus ou moins élevé, et libéré par une autre cellule qui se serait lysée sous l'action d'une infection virale.

L'intervention possible des acides nucléiques cellulaires au cours des processus de cancérisation soulève le problème de l'importance qui doit être attribuée aux agents viraux dans la pathogénie de certains cancers. En particulier la place de l'agent filtrable leucémigène de GROSS dans une vue générale de l'étiologie des leucoses spontanées de la Souris reste encore à préciser. Il importe en effet de savoir si la présence de cet agent est indispensable pour que puisse éclore spontanément une leucose lymphoïde, ou si son absence peut être compensée par l'exagération d'une autre influence leucémigène, hormonale, thymique ou autre (DUPLAN - 12).

Peut-on espérer que la neutralisation de ce virus au moyen d'un mécanisme immunitaire spécifique, ou par une drogue encore inconnue, suffira à prévenir le développement de toute néoplasie lymphoïde dans un organisme ainsi immunisé ou "blanchi"?

Aucune donnée expérimentale ne permet de répondre à ces questions qui se poseront peut-être un jour à propos d'autres variétés de leucoses murines.

R E S U M E

Il existe dans l'organisme de souris atteintes de leucoses lymphoïdes un agent filtrable qui provoque des leucémies lorsqu'il est injecté à des souriceaux nouveau-nés. Diverses propriétés de cet agent ont fait admettre sa nature virale. Il a été possible de sélectionner une souche très virulente après plusieurs passages sur des récepteurs de la lignée C3H.

/...

Les épithélioma salivaires, et les autres tumeurs non lymphoïdes qui apparaissent chez des souris ayant reçu un filtrat de tissus leucémiques sont provoqués par un agent différent du virus leucémique. Il s'agit d'un autre virus, appelé "S. E. Polyoma virus", et qui peut être entretenu en culture de tissus. Les souris qui l'hébergent possèdent des anticorps spécifiques décelables par des réactions sérologiques.

Quelques expériences suggèrent que les acides nucléiques isolés de tissus leucémiques sont cancérigènes. Plusieurs hypothèses sont évoqués pour expliquer l'intervention de ces acides nucléiques au cours du processus de cancérisation.

ERRATA

Page 43 - ligne 3 :

lire : "cytoplasmique plus ou moins altéré"

au lieu de : "cytoplasmique plus ou moins élevé"

/...



RAPPORTS ETIOLOGIQUES DES LEUCOSES LYMPHOIDES
SPONTANEEES ET PROVOQUEES PAR FILTRATS AVEC
LES AUTRES VARIETES DE LEUCOSES MURINES

Les expériences sur les leucoses lymphoïdes spontanées ne représentent qu'une partie des recherches sur les leucémies murines. Il semble opportun de rappeler brièvement les hypothèses de travail et les résultats de quelques expériences qui essaient de déterminer les rapports étiologiques pouvant exister entre ces néoplasies lymphoïdes spontanées et les autres variétés de leucoses des souris.

A - LEUCEMIES MYELOIDES PROVOQUEES PAR FILTRATS DE TUMEURS GREFFES

GRAFFI et collab. (33), BIELKA et collab. (5), ainsi que SCHMIDT (118), ont démontré l'existence, dans les filtrats de certaines tumeurs greffées, d'un agent cancérigène qui provoque des chloro-leucémies myéloïdes lorsqu'il est injecté à des souriceaux nouveau-nés. Des filtrats actifs ont ainsi été préparés à partir d'un carcinome ascitique d'EHRlich et de divers sarcomes greffés. Selon les expériences, 34 % à 75 % des nouveau-nés inoculés, appartenant à la lignée AGNES-BLUHM, ainsi que d'autres souriceaux appartenant à des élevages non-sélectionnés, développent des chloro-leucémies. Les latences varient de 110 à 230 jours. Ces leucémies sont transmissibles par filtrat. Très récemment GRAFFI et GIMMY (34) sont parvenus à provoquer, avec ces filtrats, des leucémies myéloïdes chez des rats WISTAR.

/...



Les propriétés physiques et antigéniques de ce facteur cancérigène, ainsi que la découverte au microscope électronique d'images virales dans les tissus leucémiques, ont contribué à faire admettre l'étiologie virale de ces chloro-leucémies. Les essais d'entretien en culture de tissus et sur oeuf embryonné de poule ont donné des résultats inconstants, la présence de l'agent cancérigène n'ayant pu être mise en évidence que lors de certains passages (31,32).

C'est également en injectant à des nouveau-nés SWISS un extrait a-cellulaire de carcinome d'EHRlich que FRIEND (23) a provoqué, après une latence de 14 mois, des tumeurs hépatospléniques. Ces tumeurs ont été transmissibles par filtrat à des souris adultes SWISS. Après plusieurs passages successifs sur l'animal, les filtrats tumoraux ont produit des tumeurs hépatospléniques chez 90 % des animaux, le délai d'apparition étant environ de 3 mois.

La nature histologique de ces tumeurs a donné lieu à quelques divergences d'interprétation. Cette "leucose-FRIEND" a d'abord été considérée comme une forme de leucémie myéloïde (23, 50). A la suite des études de METCALF et collab. (102), il semblerait qu'il s'agisse d'un réticulo-sarcome hépatosplénique, intéressant la ligne histocytaire. L'origine virale de cette "leucose-FRIEND" est généralement admise (23,24,50, 102).

On ignore s'il existe quelques rapports entre ces divers virus leucémigènes et l'agent de GROSS. Ces facteurs cancérigènes ont en effet été isolés de tissus néoplasiques très divers, et leur activité a été révélée sur des souris de lignées différentes. Des expériences ultérieures, en particulier des tentatives d'inoculations croisées et l'étude des propriétés antigéniques de ces agents, pourront sans doute aider à préciser leurs similitudes et leurs différences. Dans l'attente de ces précisions, la transmission par filtrats de ces leucémies myéloïdes (ou histocytaires) apporte cependant de nouveaux arguments

en faveur de l'étiologie virale des leucoses murines.

B - LEUCOSES PROVOQUEES PAR LES RADIATIONS IONISANTES ET PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES

Il semble, par contre, assez difficile d'établir des relations étiologiques entre ces leucémies murines spontanées ou provoquées par filtrat, si on admet leur origine virale, avec les leucémies secondaires à des expositions répétées aux rayons X, ou à des applications de substances chimiques telles que les hydrocarbures cancérigènes et les hormones (DUPLAN - 13).

GROSS (50,51) a envisagé que les radiations ionisantes ou les substances chimiques cancérigènes puissent agir en activant un virus latent déjà dans l'organisme.

A l'appui de cette hypothèse, on peut citer une expérience d'OBERLING et GUERIN (106). Ces auteurs sont parvenus à transmettre par filtrat a-cellulaire un sarcome de la poule provoqué par une injection de méthyl-cholanthrène. Les rayons X, en outre, induisent la synthèse de bactériophages par une importante fraction d'une population de bactéries lysogènes hébergeant un prophage masqué et intégré à leur genome, (LWOFF et collab. - 86, LATARJET - 69). Si ces exemples peuvent justifier une telle hypothèse de travail, sa confirmation ne peut être fournie, cependant que par des expériences concernant plus directement les leucoses murines.

Les chimio-leucoses ne semblent pas avoir été l'objet de recherches tendant à démontrer leur origine virale, du moins depuis 1951. Par contre, des travaux récents sur les radio-leucémies suggèrent l'intervention d'un virus dans l'étiologie de ces affections.

GROSS (48) a préparé des extraits a-cellulaires de radio-leucoses C3H et C57Br et les a injectés à des nouveau-nés C3H. Onze (8 %) de ces souris sont mortes de leucémies lymphoïdes

/...



après une latence de 7 mois, et deux ont développé des tumeurs salivaires. Les leucoses ont été transmissibles par filtrat à d'autres nouveau-nés C3H, et après plusieurs passages, la virulence des extraits s'est trouvé considérablement exaltée. La majorité C3H injectées avec ce "passage X", ainsi que l'a appelé GROSS (52), meurent de leucémies lymphoïdes survenant à l'âge de 4 mois.

MATHE et BERNARD (95) ont montré que le plasma d'animaux récemment irradiés est fortement cancérigène. Des souris adultes de la lignée C57Bl ont reçu 600 ou 700 r "in toto". Leur plasma, prélevé 8 heures après l'irradiation, a été injecté à des nouveau-nés C57Bl. Ces souriceaux ont reçu de nouvelles injections le 8e et le 16e jour après leur naissance. Sur les onze souris qui ont survécu à ce traitement toxique, neuf ont développé des cancers à un âge assez avancé (plus de douze mois) : 4 leucoses lymphoïdes, un réticulo-sarcome, un hépatome, un épithélioma de la thyroïde, un épithélioma glandulaire et un épithélioma atypique.

On ne sait pas encore si ce pouvoir cancérigène du plasma d'animaux irradiés doit être attribué à la présence d'une substance chimique, ou "à virus activé" tel que l'envisage GROSS. La solution de ce problème ne pourra être donnée que par de nouvelles expériences sur le pouvoir cancérigène du plasma d'animaux irradiés récemment, et par des tentatives de transmission par extraits acellulaires des tumeurs ainsi provoquées.

L'étude de la transmission a-cellulaire des radio-leucoses ne fait que dérouter. Les résultats de ces expériences encouragent à persévérer et on peut espérer que ces travaux recevront une confirmation. Mais quelque soit la conclusion de ces recherches, et que l'étiologie virale des radio-leucémies soit définitivement reconnue ou rejetée, nos connaissances sur la pathogénie des leucoses ne pourront qu'en bénéficier.



R E S U M E

L'injection de filtrats de plusieurs tumeurs greffées à des souriceaux nouveau-nés a provoqué l'apparition de chloro-leucémies myéloïdes, ou de néoplasies de la lignée histiocytaires. Ces leucoses ont été transmissibles au moyen d'extraits a-cellulaires.

Des extraits a-cellulaires de radio-leucémies C3H ont produit quelques leucoses lymphoïdes lorsqu'ils furent injectés à des nouveau-nés C3H. A partir de ces leucoses, des passages successifs par filtrats ont permis de sélectionner une souche dont l'activité leucémigène a été exaltée.

Le plasma de souris C57Bl récemment irradiées est fortement cancérigène.

C O N C L U S I O N S

Les recherches expérimentales sur la leucose lymphoïde spontanée de la Souris ont pu progresser grâce au développement des lignées pures de souris. Dans certaines lignées la majorité des animaux meurent de leucoses lymphoïdes spontanées, alors que dans d'autres lignées, ces affections sont très rares. C'est sur ce matériel animal, sélectionné et entretenu par des croisements entre frères et soeurs, que la leucémogénèse spontanée a été étudiée.

1°) La prédisposition à développer une leucose lymphoïde est un caractère héréditaire. Ce caractère n'est pas récessif par rapport au caractère "faible prédisposition leucémique". Sa transmission est sous la dépendance de plusieurs gènes dont il n'a pas été possible de préciser le nombre.

2°) Les femelles de certaines lignées fournissent à leurs enfants ou aux souriceaux qu'elles allaitent une protection anti-leucémique. La nature de ce facteur protecteur, qui est transmis par le lait aussi bien qu' "in utero", demeure inconnue.

3°) Plusieurs hormones peuvent modifier la leucémogénèse. Les oestrogènes favorisent l'apparition des leucémies, et les androgènes la contrarient. De ce fait, les souris femelles sont plus souvent frappées par cette maladie que les mâles.

La cortisone, lorsqu'elle est administrée de façon continue à des souris adultes, empêche l'éclosion des leucémies. Mais l'injection unique d'une dose massive de cette hormone à des souriceaux nouveau-nés semble au contraire favoriser la leucémogénèse.

L' A. C. T. H. paraît exercer une influence leucémigène



lorsqu'elle est employée à doses fortes d'une manière prolongée.

4°) Le thymus joue un rôle important au cours de la leucémogénèse. La thymectomie réduit considérablement la fréquence des leucoses lymphoïdes chez les souris des lignées à haute incidence leucémique. On a démontré que le thymus n'intervenait pas simplement en tant que réservoir de cellules lymphoïdes susceptibles de dégénérer, mais que son influence s'exerçait indirectement. L'existence d'une sécrétion hormonale thymique a été évoquée afin d'expliquer l'intervention de cet organe. Mais cette hypothèse n'a pas encore reçu de confirmation expérimentale totalement satisfaisante.

5°) La transmission des leucoses lymphoïdes spontanées au moyen de filtrats a-cellulaires de tissus leucémiques a été réalisée pour la première fois en 1951. Diverses propriétés de l'agent leucémique filtrable ont fait admettre sa nature virale. Après plusieurs passages successifs sur des souris d'une lignée à faible incidence en leucoses spontanées, on a sélectionné une souche très virulente qui provoque des leucémies précoces chez presque tous les animaux de cette lignée inoculés au cours de leur enfance.

On ignore si ce virus est indispensable pour que puisse éclore une leucose lymphoïde chez une souris, ou si son absence peut être compensée par l'exagération d'une autre influence leucémigène (hormonale, ou thymique en particulier).

Des épithéliomas des glandes salivaires, accompagnés parfois de nombreux autres néoplasmes non lymphoïdes sont apparus chez des souris ayant été injectés avec un filtrat de tissus leucémiques. Ces tumeurs sont provoquées par un virus oncogène différent du virus leucémique. Ce virus, appelé "S. E. Polyoma virus" peut être entratenu en culture de tissus, et son pouvoir oncogène s'exerce chez plusieurs espèces de rongeurs : la Souris, le Rat, le Hamster et le Lapin.

Quelques expériences suggèrent que les acides nucléiques isolés des tissus leucémiques sont doués d'un pouvoir cancérigène. Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer l'intervention éventuelle des acides nucléiques au cours du processus de cancérisation, mais l'étude expérimentale de ces problèmes a débuté récemment et ne permet pas de tirer des conclusions formelles.

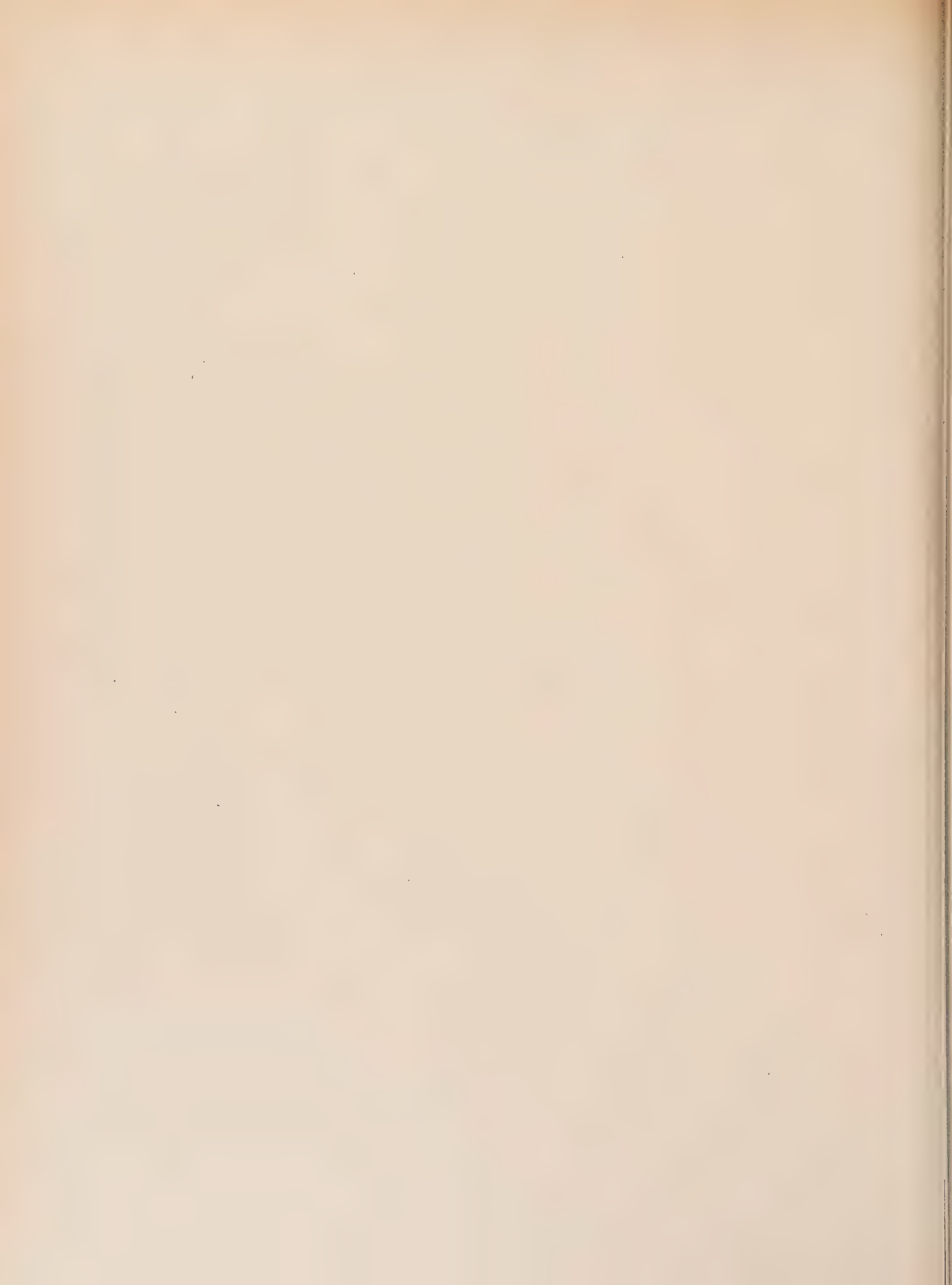
6°) Après la découverte de l'agent filtrable des leucoses lymphoïdes spontanées, on est parvenu, chez la Souris, à transmettre par filtrats des chloro-leucémies myéloïdes, et des leucoses histiocytaires. L'étiologie virale de ces néoplasies est généralement admise. Mais ces agents viraux ont été isolés à partir de sarcomes et de carcinomes greffés, et non pas à partir de tissus leucémiques. On ignore s'il existe un rapport entre ces agents viraux et le virus de la leucose lymphoïde spontanée.

Il semblerait qu'un virus puisse également intervenir dans l'étiologie des radio-leucoses lymphoïdes de la Souris.

*

*

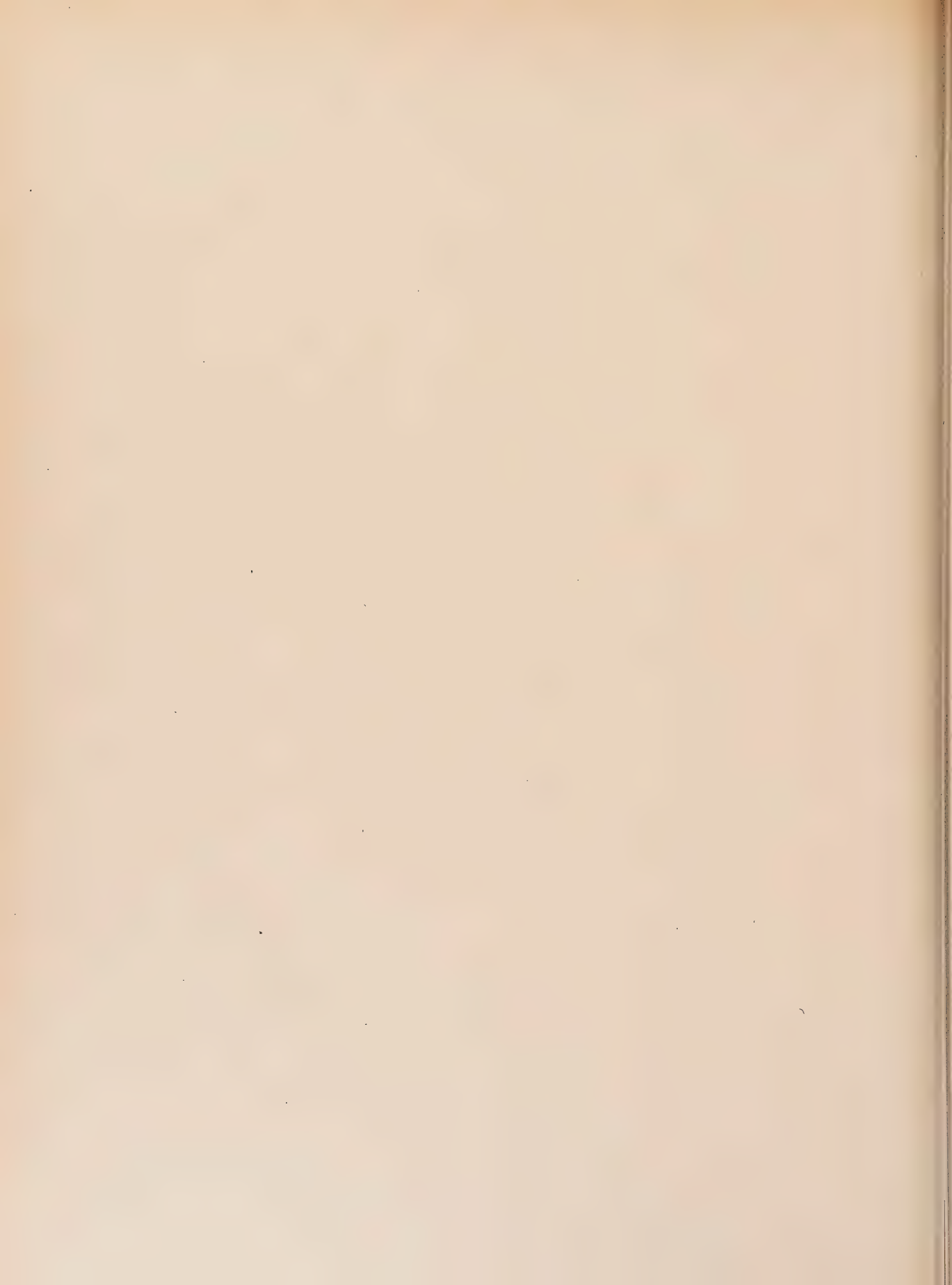
*



Vu : le Président
Jean BERNARD

Vu : le Doyen
Léon BINET

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris :
Jean SARRAILH



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ARNESEN K. The adreno-thymic constitution and susceptibility to leukemia in mice. A study of the AkR/O and WLO strains and their hybrids.
Acta Path. Microb. Scand., 1956, suppl. 109, 95 pages
- 2 - BARNES W. A. et COLE R. K. The effect of nursing on incidence of spontaneous leukemia and tumor in mice.
Cancer Research, 1941, 1, 99-101
- 3 - BERNHARD W. et GROSS L. Présence de particules d'aspect viral dans les tissus tumoraux de souris atteintes de leucémies induites.
C.R. Acad. Sci. Paris, 1959, 248, 160-162
- 4 - BERNHARD W. et GUERIN M. Présence de particules d'aspect viral dans les tissus tumoraux de souris atteintes de leucémies spontanées.
C.R. Acad. Sci. Paris, 1958, 247, 1802-1805
- 5 - BIELKA H., GRAFFI A. et FEX F. Leukämien bei der Maus nach Injection von homologen beschwulstfiltraten:
Naturwissenschaften, 1955, 42, 421-422
- 6 - BITTNER J. J. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence of mice.
Science, 1936, 84, 162
- 7 - BUFFETT R. F., COMMERFORD S. L., FURTH J. et HUNTER M. S.
Agent in Ak leukemia tissues, not sedimented at 105000g causing neoplastic and non neoplastic lesions.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, 99, 401-407



- 8 - COLE R. K. et FURTH J. Experimental studies on the genetics of spontaneous leukemia in mice.
Cancer Research, 1941, 1, 957-965
- 9 - COLTER J. J., BIRD M. et BROWN R. A. Injectivity of ribonucleic acid of Erlich ascite tumour cells injected with Mengo encephalitis.
Nature, 1957, 179, 859-860
- 10 - DMOCHOWSKI L. et GREY G. E. Subcellular structures of possible viral origin in some mammalian tumors.
Ann. New-York Acad. Sci., 68, 559-615
- 11 - DULANEY A. D. Parotid gland tumor in AkR mice inoculated when newborn with Ak leukemia extracts.
Cancer Research, 1956, 16, 877-879
- 12 - DUPLAN J. F. La transmission de la leucémie lymphoïde spontanée de la Souris.
Rev. Hematologie, 1956, 2, 190-215
- 13 - DUPLAN J. F. Leucémies expérimentales des mammifères.
Encycl. Med. Clin., Sang, 13018 M.10(3, 1958)
- 14 - DUPLAN J. F. Etablissement de la tolérance active à l'agent leucémogène de GROSS chez les souris de la lignée XVII.
C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 1440-1441
- 15 - DUPLAN J. F. Transmission de l'agent cancérrogène AkR à des souris adultes d'une lignée homologue, spontanément résistante.
C.R. Acad. Sci. Paris, 1959, 248, 1054-1056
- 16 - DUNN T. B. Normal and pathological anatomy of the reticular tissue in laboratory mice, with a classification and discussion of neoplasms.
J. Nat. Cancer Inst., 1953, 14, 1281-1434



- 17 - EDDY B. E., STEWART S. E., YOUNG R. D. et MIDER G. B.
Neoplasms in hamsters induced by Mouse tumor agent pas-
sed in tissue culture.
J. Nat. Cancer Inst., 1958, 20, 747-756
- 18 - EDDY B. E., STEWART S. E. et GRUBB G. E. Influence of tis-
sue culture passage, storage, temperature and drying
on viability of S. E. Polyoma virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 99, 289-292
- 19 - EDDY B. E., ROWE W. P., HARTLEY J. W., STEWART S. E. et
HUEBNER R. J. Hemagglutination with the S. E. Poly-
oma virus.
Virology, 1958, 6, 290-291
- 20 - EDDY B. E., STEWART S. E., KIRSCHSTEIN R. L. et YOUNG R. D.
Induction of subcutaneous nodules in rabbits with the
S. E. Polyoma virus.
Nature, 1959, 183, 766-767
- 21 - EDDY B. E., STEWART S. E., STANTON M. F. et MARCOTTE J. M.
Induction of tumors in rats by tissue culture prepara-
tion of S. E. Polyoma virus.
J. Nat. Cancer Inst., 1959, 22, 161-168
- 22 - FEKETE E. et OTIS M. K. Observations on leukemia in AkR mice
born from transferred ova and nursed by low-leukemia
mothers.
Cancer Research. 1954, 14, 445-447
- 23 - FRIEND C. Cell-Free trnasmission in adult SWISS
mice of a desease having the character of a leukemia.
J. Exp. Med. 1957, 105, 306-318
- 24 - FRIEND C. Leukemia of adult mice caused by trans-
missible agent.
Ann. New-York Acad. Sci., 1957, 68, 522-532
- 25 - FURTH J. Physiol. Rev., 1946, 26, 47-66. Cité
par LAW.



- 26 - FURTH J., BUFFETT R. F., BASIANEWICZ-RODRIGUEZ M. et UPTON A.C.
Character of agent inducing leukemia in newborn mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 93, 165-172
- 27 - FURTH J., COLE R.K. et BOON M. C. The effect of maternal
influence upon spontaneous leukemia of mice.
Cancer Research, 1942, 2, 280-283
- 28 - FURTH J., SEIBOLD H. R. et RATHBONE B. R. Experimental stu-
dies on lymphomatosis in mice.
Am. J. Cancer, 1933, 19, 520-604
- 29 - GARDNER W. U., DOUGERTHY T. F. et WILLIAM W. M. Lymphoid
tumors in mice receiving steroid hormones.
Cancer Research, 1944, 4, 73-87
- 30 - GARDNER W. U., KIRSCHBAUM A. et STRONG L. C. Lymphoid tumors
in mice receiving oestrogens.
Arch. Path., 1940, 29, 1-7.
- 31 - GRAFFI A. Chloroleukemia of mice
Ann. New-York Acad. Sci., 1957, 68, 540-558
- 32 - GRAFFI A. Experimentelle Untersuchungen zur
Ätiologie der Leukämien
Zeitsch. Inn. Med. Grenzgeb., 1958, 13, 961-971
- 33 - GRAFFI A., BIELKA H., SCHARSACH F. et WEISS R. Gehäuftes
Auftreten von Leukämien nach Injektion von Sarkom-
Filtraten.
Naturwissenschaften, 1954, 41, 503-504
- 34 - GRAFFI A. et GIMMY J. Über die Wirkung des Virus der myeloi-
schen Leukämie der Maus bei der Ratte.
Zeitsch. Inn. Med. Grenzgeb., 1958, 13, 881-884
- 35 - GROSS L. "Spontaneous" leukemia developing in
C3H mice following inoculation in infancy with Ak leu-
kemic extracts, or Ak embryos.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 76, 27-32



- 36 - GROSS L. Pathogenic properties and "vertical transmission" of the mouse leukemia agent.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 78, 342-348
- 37 - GROSS L. Biological properties of the mouse leukemia agent.
Cancer, 1953, 6, 153-158
- 38 - GROSS L. Presence of the leukemia agent in normal testes and ovaries of young mice of Ak line.
Acta haemat., 1953, 10, 18-26
- 39 - GROSS L. A filterable agent, recovered from Ak leukemia extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 83, 414-421
- 40 - GROSS L. Transmission of Ak leukemia agent into newborn mice of the C57Br/cd inbred line.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 86, 734-739
- 41 - GROSS L. Difference in susceptibility to Ak leukemia agent between two substrains of mice of C3H line.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 88, 64-66
- 42 - GROSS L. Mouse leukemia : an egg-borne virus disease (with a note on the salivary gland carcinoma).
Acta haemat., 1955, 13, 13-29
- 43 - GROSS L. Induction of parotid carcinomas and/or subcutaneous sarcomas in C3H mice with normal C3H organ extracts.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 88, 362-368
- 44 - GROSS L. Filterable agent causing subcutaneous sarcomas following inoculation into newborn C3H mice.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1956, 2 (2), 112



- 45 - GROSS L. Viral (egg-borne) etiology of Mouse leukemia. Filtered extracts from leukemic C58 mice causing leukemia (or parotid tumors) after inoculation into newborn C57Br or C3H mice.
Cancer, 1956, 9, 778-791
- 46 - GROSS L. Influence of ether, in vitro, on pathogenic properties of mouse leukemia extracts.
Acta haemat., 1956, 15, 273-277
- 47 - GROSS L. Studies on the nature and biological properties of a transmissible agent causing leukemia following inoculation into newborn mice.
Ann. New York Acad. Sci., 1957, 68, 501-521
- 48 - GROSS L. Attempt to recover filtrable agent from X-ray induced leukemia in C3H and C57Br mice.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 1957, 2, (3), 209
- 49 - GROSS L. High susceptibility of 1 to 14 days old C3H mice to "passage A" leukemic filtrates.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, 97, 300-304
- 50 - GROSS L. Viral etiology of "Spontaneous" Mouse leukemia.
Cancer Research, 1958, 18, 371-381
- 51 - GROSS L. The aetiology of cancer and allied diseases.
Brit. Med. J., 1958, 11, 1-5
- 52 - GROSS L. Serial cell-free passage of a radiation activated Mouse leukemia agent.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 100, 102-105
- 53 - GRUNEBERG H. The genetics of the Mouse.
2e édition 1952. Edité par MARTINUS NISHOFF. La Haye, Hollande.



- 54 - HAREEL J., HUPPERT J., LACOUR F. et LACOUR J. Induction de tumeurs malignes chez le souriceau nouveau-né par injection d'une préparation d'acide ribonucléique extrait de ganglions leucémiques humains.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1958, 247, 795-796
- 55 - HAYS E. F., SIMMONS N. S. et BECK W. S. Induction of Mouse leukemia with purified nucleic acid preparations.
Nature, 1957, 180, 1419-1420
- 56 - HEILMAN F. R. et KENDALL E. C. The influence of 11 dehydro-17-Hydroxycorticosterone (compound E) on the growth of a malignant tumor in the Mouse.
Endocrinology, 1944, 34, 416-420
- 57 - HOGREFFE G. Genetics studies on leukemia in mice.
Brit. J. Cancer, 1948, 2, 108-114
- 58 - HUPPERT J., LACOUR F., LACOUR J. et HAREEL J. Cancérisation précoce chez la Souris par injection de préparations contenant l'acide ribonucléique de tumeurs homologues.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1959, 248, 1590-1592
- 59 - HUPPERT J. et SANDERS F. K. Un composé infectieux distinct du virus dans les cellules infectées de la souris.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1958, 246, 2067
- 60 - KASSEL R. et ROTTINO A. Problems in the production of leukemia with cell-free extracts.
Cancer Research, 1959, 19, 155-158
- 61 - KIRSCHBAUM A. Genetic and certain non genetic factors with reference to leukemia in the F strain of mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944, 55, 147-149
- 62 - KIRSCHBAUM A. Parental influence on appearance of lymphocytic leukemia in F₁ hybrids between high- and low-leukemia strains of mice.
Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1958, 2, (4), 315

- 63 - KIRSCHBAUM A., SHAPIRO J. R. et MIXER H. W. Leukemia in the F strain of mice. Observations on cytology, general morphology and transmission.
Am. J. Cancer, 1939, 37, 400-413
- 64 - KIRSCHBAUM A. et STRONG L. C. Milk influence and leukemia in mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1942, 51, 404-406
- 65 - LACASSAGNE A. Apparition de cancers de la mamelle chez des souris mâles, soumises à des injections de folliculine.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1932, 195, 630-632
- 66 - LACASSAGNE A. Sarcomes lymphoïdes apparus chez des souris longuement traitées par des hormones oestrogènes.
C. R. Soc. Biol., 1937, 126, 193-194
- 67 - LACASSAGNE A. Rôle du thymus dans la leucémie lymphoïde chez la souris.
Le Sang, 1954, 25, 769-777
- 68 - LARSEN (HELWEG) Nuclear Class Series.
Acta Path. Microb. Scand., Suppl. XCII 1952
- 69 - LATARJET R. Induction par les rayons X de la production d'un bactériophage chez B. Megatherium lysogène.
Ann. Inst. Pasteur, 1951, 81, 389-393
- 70 - LATARJET R. Carcinogenesis by leukemic cell-free extracts in mice.
Ciba Conference on Carcinogenesis, 1958, 274-299
- 71 - LATARJET R et de JACO M. Production de cancers multiples chez des souris AkR ayant reçu un extrait leucémique a-cellulaire isologue.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1958, 246, 499-501

- 72 - LATARJET R., REBEYROTTE N. et MOUSTACCHI E. Production de cancers multiples chez des souris ayant reçu de l'acide nucléique extrait de tissus leucémiques isologues ou homologues.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1958, 246, 853-855
- 73 - LATHROP A. E. C. et LOEB L. Further investigations on the origin of tumors in mice III. On the part played by internal secretions in the spontaneous development of tumors.
J. Cancer Res., 1916, 1, 1-19
- 74 - LAW L. W. The flexed-tail-anemia gene (f) and induced leukemia in mice.
J. Nat. Cancer Inst., 1952, 12, 1119-1126
- 75 - LAW L. W. Increase in the incidence of leukemia in hybrid mice bearing thymic transplants of high-leukemic-strain.
J. Nat. Cancer Inst., 1952, 12, 789-805
- 76 - LAW L. W. The maternal resistance factor (MRF) in leukemia.
Proc. Americ. Ass. Cancer Res., 1953, 1 (1), 31
- 77 - LAW L. W. Maternal influence and experimental leukemia in mice.
Ann. New-York Acad. Sci., 1954, 57, 575-583
- 78 - LAW L. W. Genetic studies in experimental cancer
Adv. Cancer Res., 1954, II, 281-352
- 79 - LAW L. W. Present status of non viral factors in the etiology of reticular neoplasms of the Mouse.
Ann. New-York Acad. Sci., 1957, 68, 616-635
- 80 - LAW L. W., BUNKER L. E. et NORRIS B. A. Effect of gonadectomy and adrenalectomy on the appearance and the incidence of spontaneous lymphoid leukemia in C58 mice.
J. Nat. Cancer Inst., 1947, 8, 157-159

- 81 - LAW L. W., DUNN T. B. et BOYLE P. J. Neoplasms in the C3H strain and in F1 hybrid mice of two crosses following introduction of extracts and filtrates of leukemic tissues.
J. Nat. Cancer Inst., 1955, 16, 494-539
- 82 - LAW L. W. et MILLER J. H. Observations of the effect of thymectomy on spontaneous leukemias in mice of the high-leukemic-strain RIL and C58.
J. Nat. Cancer Inst., 1950, 11, 253-262
- 83 - LAW L. W. et SPEIRS R. Response of spontaneous lymphoid leukemias in mice to injection of adrenal cortical extracts
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1947, 66, 226-230
- 84 - LEMONDE P. Communication personnelle.
- 85 - LIEBELT A. G. Factors influencing time of appearance of spontaneous leukemia in F1 hybrid mice.
Proc. Americ. Ass. Cancer Res., 1957, 2 (3), 226
- 86 - LWOFF A., SIMINOVITCH L. et KJELDGAARD N. Induction de la production de bactériophages chez une bactérie lysogène
Ann. Inst. Pasteur, 1950, 79, 815-860
- 87 - LYNCH G. J. The RIL strain of mice : its relation to the leukemic Ak strain and AkR substrains.
J. Nat. Cancer Inst., 1954, 15, 161-176
- 88 - MAC DOWELL E. C. Mouse leukemia XVI. Spontaneous cases in strain C58 resisted by milk of old STOLI foster-nursed.
Cancer Research, 1955, 15, 23-25
- 89 - MAC DOWELL E. C., POTTER J. S. et TAYLOR M. J. Mouse leukemia XII. The role of genes in spontaneous cases.
Cancer Research, 1945, 5, 65-83



- 90 - MAC DOWELL E. C. et RICHTER M. N. Mouse leukemia IX. The role of hereditary in spontaneous cases.
Arch. Path., 1935, 20, 709-724
- 91 - MAC DOWELL E. C. et TAYLOR M. J. Mouse leukemia XIII. A maternal influence that lowers the incidence of spontaneous cases.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 68, 571-577
- 92 - MAC ENDY D. P., BOON M. C. et FURTH J. On the role of thymus, spleen and gonads in the development of leukemia in a high-leukemia stock of mice.
Cancer Research, 1944, 4, 377-383
- 93 - MATHE G. et BERNARD J. Fréquence des leucémies et des tumeurs chez des souris C57Bl-6 ayant reçu à la naissance du plasma d'animaux irradiés.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1958, 3, 257-258
- 94 - MATHE G. et BERNARD J. Effet de l'irradiation^X suivie de l'injection de cellules myéloïdes homologues sur l'évolution de la leucémie Ak de la Souris.
Rec. Fr. Et. Clin. Biol., 1958, 3, 682
- 95 - MATHE G. et BERNARD J. Essai de traitement par l'irradiation X suivie de l'administration de cellules myéloïdes homologues de souris Ak atteintes de leucémies spontanées très avancées.
Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer, 1958, 45, 290-300
- 96 - MERCIER L. Hérédité du lymphosarcome de la Souris dans les croisements d'hétérozygotes pour le couple de facteurs cancer-non cancer.
C. R. Soc. Biol., 1937, 124, 403-405
- 97 - MERCIER L. Hérédité du cancer à l'intérieur d'une lignée de souris. Notion de facteur plasmochromosomique
C. R. Soc. Biol., 1938, 127, 92-94

- 98 - MERCIER L. Hérédité du lymphosarcome de la souris.
Résultats confirmatifs.
C. R. Soc. Biol., 1940, 133, 29-31
- 99 - MERCIER L. et GOSSELIN L. Hérédité du lymphosarcome de la souris. Hypothèse explicative de cette hérédité.
Bull. Ac. Med. Paris, 1933, 109, 106-108
- 100 - MERCIER L. et GOSSELIN L. Caractéristiques d'une lignée de souris atteintes de lymphosarcomes.
C. R. Soc. Biol., 1935, 119, 18-20
- 101 - METCALF D. The thymic origin of the plasma lymphocytosis stimulating factor.
Brit. J. Cancer, 1956, 10, 442-457
- 102 - METCALF D., FURTH J. et BUFFETT R. F. Pathogenesis of Mouse leukemia caused by FRIEND virus.
Cancer Research, 1959, 19, 52-58
- 103 - MIRAND E. A., MOUNT D. R., MOORE G. E., GRACE J. T. jr. et SOKAL J. E. Induction of tumors by a virus-like agent(s) released by tissue culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, 99, 1-5
- 104 - MURPHY J. B. The effect of castration, theelin and testosterone on the incidence of leukemia in a Rockefeller Institute strain of mice.
Cancer Research, 1944, 4, 622-624
- 105 - MURPHY J. B. et STURMME. The effect of stilboestrol on the incidence of leukemia in male mice.
Cancer Research, 1949, 9, 88-89
- 106 - OBERLING C. et GUERIN M. Sarcome de la poule par méthylcholanthrène devenu filtrable.
Bull. Assoc. Fr. Etude Cancer, 1950, 35, 5-14



- 107 - RASK-NIELSEN R. Role of implanted inbred-strain thymic tissue in the development of leukemia in F₁ hybrid mice
J. Nat. Cancer Inst., 1958, 21, 1083-1098
- 108 - REVERDY J., RUDALI G., DUPLAN J. F. et LATARJET R. Leucémogénèse chez des souris AkR irradiées (rayons X) à la naissance.
Le Sang, 1958, 29, 796-804
- 109 - RICHTER M. N. et MAC DOWELL E. C. Studies on leukemia in mice. I. The experimental transmission of leukemia.
J. Exp. Med., 1930, 51, 659-673
- 110 - RIMAN J. et VESELY J. Transmission expérimentale de leucémies au moyen de nucléoprotéines isolées des noyaux cellulaires.
Rapport préliminaire (titre traduit du tchèque).
Chemické Listy, 1957, 51, 1954-1957
- 111 - ROGEL R. et RUDALI G. Production de tumeurs épithéliales chez la souris à l'aide d'extraits a-cellulaires saccharosiques de lymphosarcomes.
Bull. Cancer, 1957, 44, 483-492
- 112 - ROWE W. P., HARTLEY J. W., BRODSKY I., HUEBNER R. J. et LAW L. W. Observation on the spread of Mouse Polyoma Virus.
Nature, 1958, 182, 1617
- 113 - RUDALI G. Communication personnelle.
- 114 - RUDALI G., DESORMEAUX B. et JULIARD L. Action des hormones mâles et femelles sur la leucémogénèse des souris AkR.
Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer, 1956, 43, 445-449
- 115 - RUDALI G., DUPLAN J. F. et LATARJET R. Latence des leucoses chez des souris Ak injectées avec un extrait a-cellulaire leucémique Ak.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1955, 242, 837-839

- 116 - RUDALI G., JULLIEN P. et JULIARD L. Action des hormones sur la leucémogénèse des souris.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1959, 4, sous presse
- 117 - RUDALI G. et REVERDY J. Action sur la leucémogénèse des souris AkR de très faibles doses (5 r) de rayons X, reçues à la naissance.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1959, 248, 1248-1249
- 118 - SCHMIDT F. Über Filtrat Versuche mit Mäuse Transplantation Tumoren.
Zeischtr. Krebsfors., 1955, 600, 445-455
- 119 - SCHWARTZ S. O., SCHOOLMAN H. M. et SZANTO P. B. Studies in leulemia. IV. The acceleration of the development of AkR lymphoma by means of cell-free filtrates.
Cancer Research, 1956, 16, 559-564
- 120 - SCHWARTZ S. O., SCHOOLMAN H. M., SZANTO P. B. et SPURRIER W. The induction of leukemia in AkR strain by means of cell-free brain filtrates of humans who died of leukemia.
Cancer Research, 1957, 17, 218-221
- 121 - SILBERBERG M. et SILBERBERG R. Malignant lymphoid tumors in orchidectomized mice receving hypophyseal and ovarian grafts at various ages.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 72, 547-550
- 122 - SILBERBERG M. et SILBERBERG R. Leukemic action of adrenocorticotropic hormones (A.C.T.H.) in mice of various ages.
Cancer Research, 1955, 15, 291-293
- 123 - SILBERBERG M. et SILBERBERG R. et OPDYKE M. Adrenal and anterior hypophysis in leukomegenesis in mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 82, 10-15

- 124 - SLYE M. The relation of hereditary to the occurrence of spontaneous leukemia, pseudo-leukemia, lymphosarcoma and allied disease. Preliminary report.
Am. J. Cancer, 1931, 15, 1361-1386
- 125 - STEWART S. E. Neoplasms in mice inoculated with cell-free extracts or filtrates of leukemic mouse tissues.
I. Neoplasms of the parotid and adrenal glands.
J. Nat. Cancer Inst., 1955, 15, 1391-1415
- 126 - STEWART S. E. Neoplasms in mice inoculated with cell-free extracts or filtrates of leukemic Mouse tissues.
II. Leukemia in hybrid mice produced by cell-free filtrates.
J. Nat. Cancer Inst., 1955, 16, 41-53
- 127 - STEWART S. E., EDDY B. E. et BORGESSE N. G. Neoplasms in mice inoculated with a tumor agent carried in tissue culture.
J. Nat. Cancer Inst., 1958, 20, 1223-1244
- 128 - STEWART S. E., EDDY B. E., GOCHENOUR A. M. et BORGESSE N. G.
The induction of neoplasms with a substance released from Mouse tumor by tissue culture.
Virology, 1957, 3, 380-400
- 129 - UPTON A. C. et FURTH J. The effect of cortisone on the development of spontaneous leukemia in mice and its induction by irradiation.
Blood, 1954, 9, 686-695
- 130 - WOOLLEY G. W. et PETERS B. A. Prolongation of live in high-leukemia AkR mice by cortisone.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 82, 286-287
- 131 - WOOLLEY G. W. et SMALL M. C. Experiments on cell-free transmission of Mouse leukemia.
Cancer, 1956, 9, 1102-1106
- 132 - ZAJDELA F. Communication personnelle.

